

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

U. E. R. DE MÉDECINE LYON NORD

Année 1978 — N°

07-185

LA FOSFOMYCINE

ETUDE CLINIQUE ET BACTERIOLOGIQUE

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 24 Mai 1978

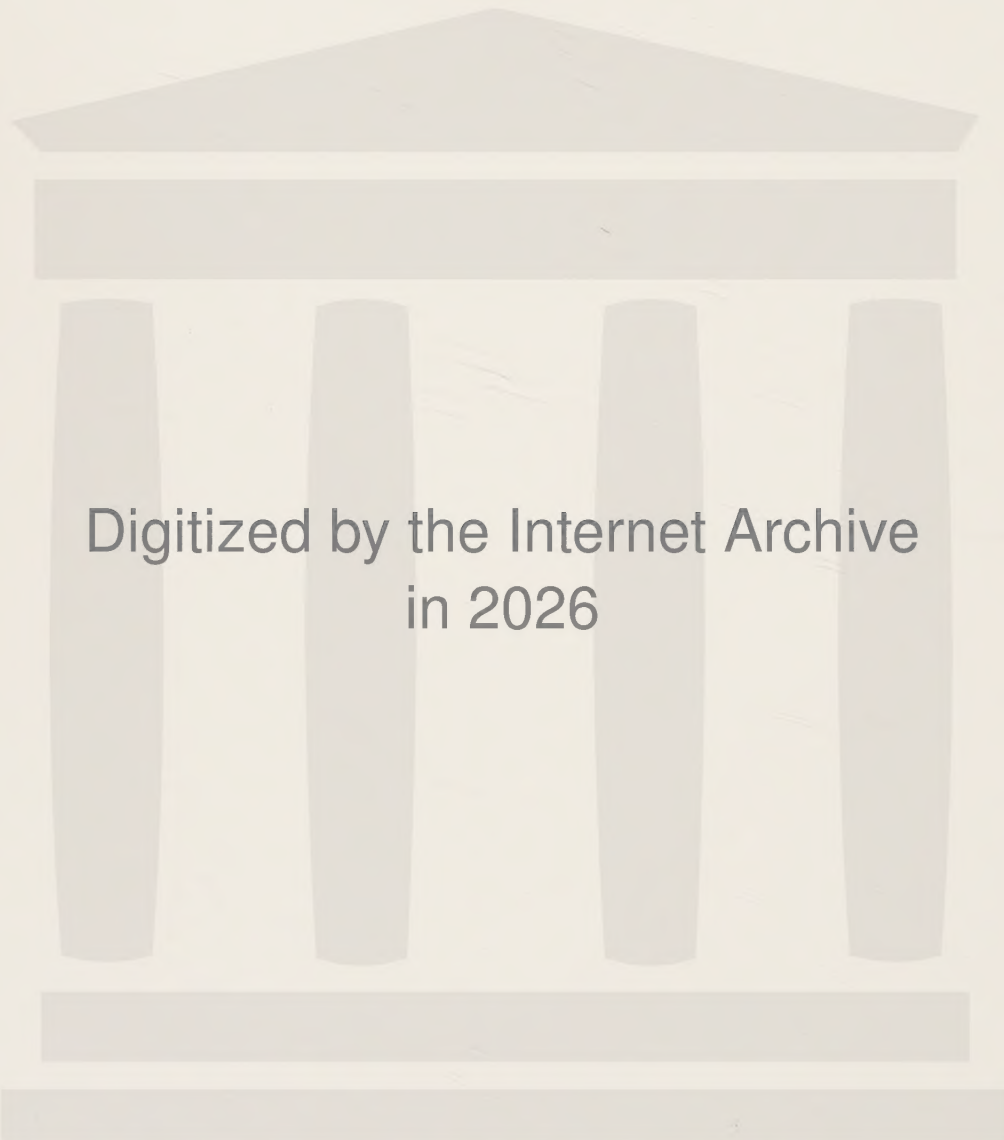
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gilles FOURNIER

né le 8 Octobre 1951

à Nantes - 44



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554221_0008

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD — LYON

U. E. R. MEDECINE LYON-NORD

Année 1978 — N.

**LA FOSFOMYCINE :
ETUDE CLINIQUE ET BACTERIOLOGIQUE**

Thèse

présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon

et soutenue publiquement le 24 Mai 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gilles FOURNIER

né le 8 Octobre 1951

à Nantes - 44

TABEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième Vice-Président : M. ERULA ..

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE Grange-Blanche : Directeur : Docteur SALLE (M.C.A.)
Alexis Carrel : Directeur : Professeur MORNEX
Sud-Ouest : Directeur : Professeur NORMAND
Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A.)
Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur BIZOLLON C.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Professeur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :
Président du Conseil de l'U.F.R. : Professeur R. GUILLET
Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur : Professeur J. DELMAU

CHIMIE et BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Professeur WORDE J.F.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M. GALLET J.
Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET Guy

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle COMTE BELLOT

#####

A MES PARENTS ET TOUTE MA FAMILLE,

qu'ils recoivent en cette occasion toute mon affection.

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous gardons un excellent souvenir des cours qu'il nous a prodigués à la Faculté et du semestre passé dans son service.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur FLEURETTE

En témoignage de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Agrégé P. VINCENT

Il a été notre Professeur à la Faculté et a bien voulu nous inspirer cette thèse. Nous le remercions vivement pour sa disponibilité et son aide efficace tout au long de la réalisation de ce travail. Nous garderons une grande admiration devant sa clarté d'esprit et son érudition.

Monsieur le Docteur ROBERT, Maître de Conférence Agrégé

Nous avons passé un semestre à ses côtés. Il nous a appris et fait apprécier la réanimation. Qu'il veuille bien juger ce travail avec bienveillance.

A Madame le Docteur REBOUILLAT

Nous la remercions pour sa participation très importante à ce travail. Elle a bien voulu également y apporter les corrections nécessaires et a su le mettre en valeur.

A Monsieur le Docteur PAUCHARD

C'est lui qui pendant deux ans de stage interne nous a enseigné la médecine pratique et quotidienne, nous faisant profiter de sa grande expérience et de la finesse de son diagnostic clinique.

Ce travail, à propos de la FOSFOMYCINE, antibiotique non encore commercialisé en France, présente 4 parties :

- 1°) Données de la littérature concernant cet antibiotique et ses propriétés (physiques, bactériologiques et pharmacologiques).
- 2°) Partie clinique exposant les résultats de l'expérimentation clinique de la FOSFOMYCINE sur 86 patients du service de soins intensifs du Professeur BERTOYE à l'Hôpital de la Croix-Rousse.
- 3°) Partie bactériologique analysant les données bactériologiques de l'étude clinique, menée dans le Laboratoire de bactériologie du Professeur VINCENT à l'Hôpital de la Croix-Rousse.
- 4°) Bibliographie

Nous utiliserons la dénomination commune internationale FOSFOMYCINE sachant que cet antibiotique est également connu sous les dénominations : PHOSPHOMYCINE et PHOSPHONOMYCINE.

PLAN

I. DONNEES DE LA LITTERATURE

1. PRESENTATION DE LA FOSFOMYCINE (Page 3)
2. HISTORIQUE (Page 4)
3. STRUCTURE CHIMIQUE (Page 5)
4. MODE D'ACTION (Page 6 à 8)
5. SENSIBILITE IN VITRO A LA FOSFOMYCINE (Page 9 à 18)
 - 5.1. Conditions d'étude
 - 5.2. Evolution de la sensibilité et apparition de résistances à la FOSFOMYCINE
 - 5.3. Spectre d'action de la FOSFOMYCINE
6. PHARMACOCINETIQUE (Page 19 à 25)
 - 6.1. Pharmacocinétique de la FOSFOMYCINE administrée par voie orale
 - 6.2. Pharmacocinétique de la FOSFOMYCINE administrée par voie parentérale
 - 6.3. Conclusions
7. LES DIFFERENTES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES (Pages 26 et 27)

II. / EXPERIMENTATION CLINIQUE DE LA FOSFOMYCINE CHEZ 86 MALADES HOSPITALISES /

/ EN SERVICE DE SOINS INTENSIFS /

1. CONDITIONS DE L'ETUDE (Page 29 à 31)

1.1. Les malades traités

1.2. Le traitement par la FOSFOMYCINE

2. LES CRITERES D'APPRECIATION DES RESULTATS ET DE LA TOLERANCE DE LA FOSFOMYCINE (Page 32 à 37)

2.1. Appréciation des résultats cliniques et bactériologiques

2.2. Appréciation de la tolérance

3. LES RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION CLINIQUE (Page 38 à 45)

3.1. Les infections urinaires

3.2. Les infections broncho-pulmonaires

3.3. Les états bactériémiques et poly-infectés

3.4. Commentaires et discussion sur les résultats

4. LA TOLERANCE (Page 46 à 49)

4.1. La tolérance clinique

4.2. La tolérance biologique

4.3. Discussion et commentaires sur la tolérance

5. CONCLUSIONS (Pages 50 et 51)

Tableaux analytiques des 86 observations (Page 53 à 59)

III.1 / ETUDE DE LA SENSIBILITE IN VITRO A LA FOSFOMYCINE DES GERMES ISOLÉS /

/ A L'HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE /

1. ETUDE DE LA RESISTANCE IN VITRO DE 2186 SOUCHES BACTERIENNES A LA FOSFOMYCINE (Page 62 à 65)
 - 1.1. Etude globale de la sensibilité par la méthode des disques
 - 1.2. Comparaison de la sensibilité des germes dans les différents services
 - 1.3. Evolution dans le temps de la résistance (ou de la sensibilité) des germes à la FOSFOMYCINE
2. COMPARAISON ENTRE LA SENSIBILITE (OU LA RESISTANCE) A LA FOSFOMYCINE ET LA SENSIBILITE (OU LA RESISTANCE) A D'AUTRES ANTIBIOTIQUES (Page 66)
3. COMPARAISON DES DIAMETRES D'INHIBITION ET DES CMI (Page 67)
4. ETUDE SUR LE PSEUDOMONAS AERUGINOSA (Page 68 à 70)
 - 4.1. Sensibilité des Pseudomonas aeruginosa avant l'utilisation de la FOSFOMYCINE
 - 4.2. Evolution de la sensibilité in vitro des Pseudomonas à la FOSFOMYCINE
 - 4.3. Etude comparative de la sensibilité des Pseudomonas dans des services différents
 - 4.4. Etude du phénomène d'élévation de la CMI des Pseudomonas in vivo sous traitement de FOSFOMYCINE

Tableaux I à VI.3 (Page 71 à 81)

Figures 1 à 5 (Page 82 à 86)

III.2 / RESULTATS BACTERIOLOGIQUES DE L'EXPERIMENTATION CLINIQUE /

1. ETUDE DE L'EVOLUTION DE LA CMI DE DIFFERENTS GERMES CHEZ LES MALADES TRAITES PAR FOSFOMYCINE (Page 88 à 93)

1.1. Conditions de l'étude

1.2. Les résultats

1.3. Conclusions

2. ETUDE DES GERMES APPARUS DANS LES SECRETIONS BRONCHIQUES ET DANS LES URINES AU COURS DES TRAITEMENTS PAR LA FOSFOMYCINE (Page 94 à 97)

2.1. Analyse des résultats

2.2. Conclusions

3. DOSAGES DE FOSFOMYCINE DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES (Page 98 à 101)

3.1. Dosages sanguins

3.2. Dosages urinaires

3.3. Dosages de FOSFOMYCINE dans le LCR

CONCLUSIONS (Page 102 à 103)

Tableaux VII à VIII.3 (Page 104 à 108)

D O N N E E S D E L A L I T T E R A T U R E

-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-

1. PRESENTATION DE LA FOSFOMYCINE

La FOSFOMYCINE est un antibiotique nouveau, de découverte relativement récente (1969), mais déjà employé de façon courante dans certains pays étrangers (Espagne et Japon, notamment).

Ses nombreuses particularités physiques, chimiques et bactériologiques font de lui un antibiotique :

- bactéricide,
- à large spectre,
- dépourvu de toxicité,
- mais n'appartenant à aucune des classes d'antibactériens jusqu'ici employés.

L'expérimentation clinique et bactériologique met en évidence de très nombreux phénomènes spécifiques de cet antibiotique qui devront être parfaitement connus en vue de sa prescription thérapeutique.

2. HISTORIQUE

Primitivement dénommé PHOSPHONOMYCINE, cet antibiotique a été découvert en 1969 par HENDLIN et coll., au cours d'un travail de recherche sur les micro-organismes produisant des substances antibiotiques. Il a tout d'abord été isolé des produits de fermentation d'une souche particulière de *Streptomyces* (*S. fradiae*), découverte dans un échantillon de sol ramassé près d'Alicante (Espagne).

Puis d'autres souches de *Streptomyces* (*S. viridochromogenes* et *S. wredmorensis*) ont été reconnues capables de produire de la FOSFOMYCINE, en culture aérobie.

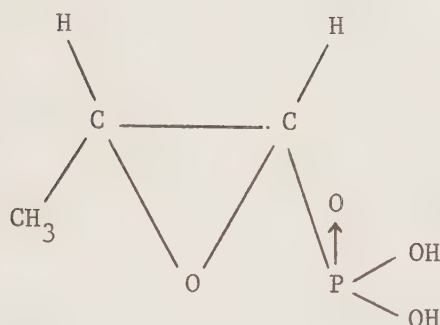
La même année, sa synthèse chimique a été réalisée par CHRISTENSEN et coll., permettant une expérimentation plus large.

On peut se demander pourquoi la découverte de cet antibiotique fut si tardive. Cela semble tenir essentiellement aux faits que :

- 1°) L'une de ses caractéristiques est sa médiocre activité antibactérienne dans les milieux de culture courants.
- 2°) Dans les populations bactériennes sensibles, apparaissent des colonies bactériennes hautement résistantes.
- 3°) Les quantités de FOSFOMYCINE produite naturellement par les *Streptomyces* sont très faibles.

Enfin, l'utilisation clinique de la FOSFOMYCINE (courante en Espagne depuis 1974) a certainement été retardée par les bactériologistes dont les travaux in vitro paraissaient discordants par rapport aux résultats obtenus in vivo (influence considérable du milieu de culture sur l'activité antibactérienne).

3. STRUCTURE CHIMIQUE



Structure de la FOSFOMYCINE

La structure chimique de la FOSFOMYCINE ou acide L-cis 1-2 epoxy propylphosphonique présente deux particularités peu habituelles :

- 1°) un anneau epoxy nécessaire à son activité antibiotique,
- 2°) une liaison carbone-phosphore directe, et non par l'intermédiaire d'un pont oxygène (disposition qui n'avait jamais été observée auparavant sur un produit issu d'une bactérie).

Ces différentes originalités font de cet antibiotique un produit nouveau, sans aucune relation avec les différents antibactériens actuellement utilisés. Il ouvre peut-être la voie à une nouvelle "famille" d'antibiotiques dont il est encore le seul représentant actuellement.

Il s'agit également d'une molécule de petite taille au faible poids moléculaire (PM = 138), expliquant son excellente diffusion tissulaire.

La molécule de base comprend 3 atomes de carbone, 1 atome de phosphore et pas d'atome d'azote. C'est un composé très stable.

Ce sont les sels de cet acide qui sont utilisés en thérapeutique : sels de sodium et sels de calcium ($C_3 H_5 O_4 P Ca$ et $C_3 H_5 O_4 P Na_2$).

4. MODE D'ACTION

1°) Site d'action de la FOSFOMYCINE

Le site d'action de la FOSFOMYCINE sur la bactérie a pu être précisé : la FOSFOMYCINE inhibe la phase initiale de la synthèse de la paroi bactérienne mucopeptidique. La FOSFOMYCINE agit donc sur les organismes en PHASE DE CROISSANCE et son action est BACTERICIDE.

2°) Pénétration de la FOSFOMYCINE dans la bactérie

Pour agir, la FOSFOMYCINE doit pénétrer dans la bactérie. Les dosages de FOSFOMYCINE dans le milieu de culture et dans les organismes microbiens montrent que :

La concentration de FOSFOMYCINE dans les bactéries sensibles est plus élevée que dans les bactéries résistantes à cet antibiotique.

La pénétration de la FOSFOMYCINE à l'intérieur de la bactérie dépend d'un système actif de transport (concentrations intrabactériennes supérieures aux concentrations extrabactériennes).

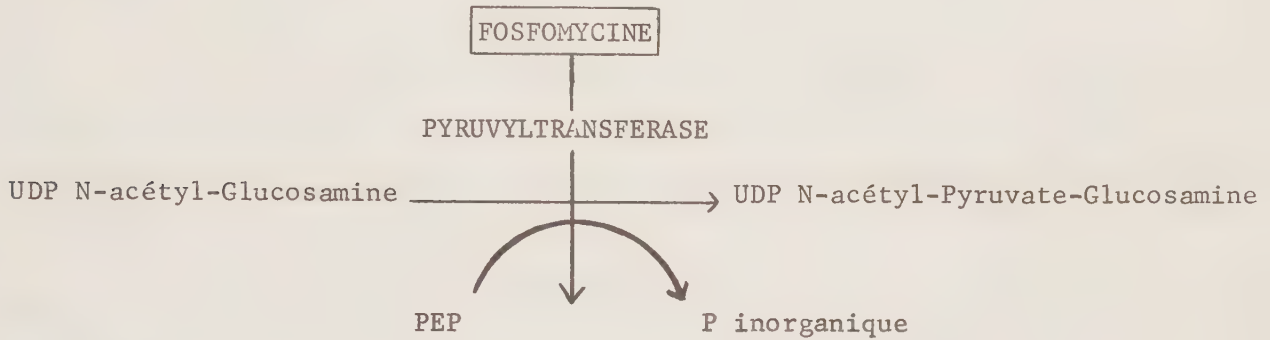
Ainsi, la sensibilité de la bactérie à la FOSFOMYCINE est déterminée par sa perméabilité à l'antibiotique. Les souches bactériennes ne possédant pas de système de transport de la FOSFOMYCINE sont résistantes.

Le système actif de transport de la FOSFOMYCINE est représenté par le système du L-alpha-glycérophosphate. L'ion phosphate qui inhibe ce système inhibera également l'action de la FOSFOMYCINE.

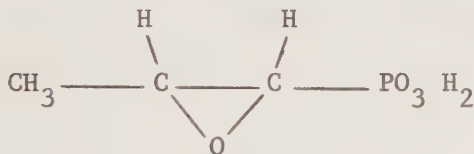
Il existe un autre système de transport de la FOSFOMYCINE : le système de transport des hexoses phosphates. Ce système est secondaire et ne peut agir qu'en présence d'un inducteur spécifique : glucose-6-phosphate (G 6 P) par exemple.

3°) L'étape de la synthèse de la paroi bactérienne bloquée par la FOSFOMYCINE

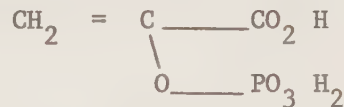
L'étape bloquée par la FOSFOMYCINE est celle de la réaction du Phospho-Enol-Pyruvate (P.E.P) avec l'UDP N-acétyl-glucosamine pour former l'UDP N-acétyl-pyruvate-glucosamine.



Cette étape se fait grâce à la transformation du PEP en P inorganique sous l'action d'une enzyme, la PYRUVATE TRANSFERASE. Or, la FOSFOMYCINE est un analogue structural du PEP et agit en compétition avec celui-ci, bloquant l'action de la pyruvyltransférase.



FOSFOMYCINE



PHOSPHO-ENOL-PYRUVATE

Ainsi, la FOSFOMYCINE en contrariant la formation des chaînes N-acétyl-glucosamine, et donc leur incorporation au mucopeptide de la paroi bactérienne, agit directement sur la stabilité de la paroi. Les conséquences de l'action de la FOSFOMYCINE sur la bactérie sont doubles :

- bactériostase : arrêt de la multiplication bactérienne par inhibition de la polymérisation des éléments constitutifs de la paroi.
- bactériolyse : issue du protoplasme bactérien au travers de la paroi bactérienne défectueuse.

4°) Remarques

Il est intéressant de noter qu'aucune des étapes enzymatiques situées au-delà de l'UDP N-acétyl-glucosamine n'est observée chez l'homme. Ceci permet d'expliquer en partie l'absence de toxicité de la FOSFOMYCINE, celle-ci agissant sur une étape spécifique de la synthèse protéique bactérienne.

Cependant, le fait que la FOSFOMYCINE soit un analogue structural du PEP, composé que l'on retrouve dans de nombreuses réactions métaboliques humaines, pourrait faire envisager une interaction de la FOSFOMYCINE dans le métabolisme humain.

En réalité, il n'en est rien, car les réactions enzymatiques humaines mettant en jeu le PEP, requièrent un clivage de la liaison P-O du PEP. Or, la FOSFOMYCINE présente, en position analogue, une liaison P-C et non une liaison P-O.

D'autres antibiotiques (Bêta-lactamines, Vincomycine, Ristocétine, Bacitracine) agissent également au niveau de la synthèse de la paroi bactérienne ; mais cette action se fait à une ETAPE DIFFERENTE de celle de la FOSFOMYCINE. Cela peut laisser espérer une action synergique de ces antibiotiques utilisés en association avec la FOSFOMYCINE.

5. SENSIBILITE IN VITRO A LA FOSFOMYCINE

5.1. CONDITIONS D'ETUDES

L'activité in vitro de la FOSFOMYCINE est considérablement influencée par de nombreux facteurs, et en premier lieu par la composition du milieu de culture ou la concentration de l'inoculum. D'autres antibiotiques voient également leur activité varier en fonction de ces paramètres, mais dans des proportions bien moins importantes.

Ainsi, les techniques employées en expérimentation devront minimiser les effets des substances interférentes. Nous ne décrirons (et n'emploierons dans notre expérimentation) que les méthodes standardisées avec les détails spécifiques qu'impose l'emploi de cet antibiotique, en particulier l'adjonction de G 6 P.

5.1.1. Influence des conditions de culture sur l'activité antibactérienne de la FOSFOMYCINE

5.1.1.1. Influence du milieu de culture

Lorsque l'on étudie la sensibilité d'un germe à la FOSFOMYCINE sur différents milieux de culture, on constate que les résultats diffèrent selon le milieu. Les milieux les plus sensibilisants (milieux les plus riches) sont d'utilisation rare. Aussi préconise-t-on la gélose de MUELLER et HINTON, d'utilisation courante et sur laquelle la FOSFOMYCINE montre une activité moyenne par rapport aux autres milieux testés.

Il en est de même avec la mesure de la concentration minima inhibitrice (CMI) qui varie également avec le milieu et la technique employés.

5.1.1.2. Influence du Glucose-6-Phosphate

Il est admis que l'incorporation de la FOSFOMYCINE dans la bactérie dépend d'un système actif de transport. Et l'expérience prouve

bien que l'adjonction au milieu de culture d'inducteurs de systèmes de transports accessoires, tels que le G 6 P, augmente l'efficacité de la FOSFOMYCINE. Parallèlement, l'adjonction de G 6 P fait disparaître, ou au moins diminuer, le nombre de colonies de variants résistants, présents dans le diamètre d'inhibition théorique d'un germe sensible.

Seule la sensibilité des *Pseudomonas* à la FOSFOMYCINE n'est pas influencée par la présence de G 6 P ; toutes les autres souches bactériennes sont plus sensibles à la FOSFOMYCINE en présence de G 6 P. Il faut noter que, par contre, l'ion Phosphate diminue la sensibilité à la FOSFOMYCINE.

5.1.1.3. Influence de la concentration de l'inoculum

- La valeur de la CMI varie avec la concentration de l'inoculum.

- Une étude sur les *Pseudomonas* (211) montre que lorsque la densité de l'inoculum est multipliée par 100, la CMI est multipliée par 256. Par contre, en milieu moins riche, lorsque la densité est multipliée par 100, la CMI est multipliée par 2 seulement.

En fait, en dehors de la FOSFOMYCINE, seule l'activité des sulfamides et à un degré moindre, celle des Bêta-lactamines, est influencée par la densité du bouillon de culture.

- La fréquence avec laquelle des mutants résistants à la FOSFOMYCINE apparaissent en présence de celle-ci peut partiellement expliquer ce phénomène. Les milieux riches et les conditions favorables de multiplication cellulaire, favorisant également l'apparition de ces mutants, interviennent sur la valeur de la CMI.

5.1.2. Technique standard de diffusion (Symposium de Madrid - Juillet 1975)

. Milieu de diffusion : Gélose de MUELLER et HINTON

. Disques : chargés à 50 mcg de FOSFOMYCINE et 5 mcg de G 6 P

- . Inoculum :
 - Les germes à tester ont été mis en culture pendant 24 heures, à 37°.
 - La densité de l'inoculum quiensemencera le milieu est de :
 - 10^{-4} germes/ml pour les entérobactéries
 - 10^{-6} germes/ml pour les Gram (+)
- . Ensemencement : Inondation de la surface de la boîte avec 2 ml de la dilution du germe. Réaspirer l'excès.
Application des disques.
- . Prédifffusion : 30 minutes à 20-25°.
- . Incubation : à 37°, pendant 18 à 20 heures.
- . Lecture et interprétation des résultats :

Sont considérés comme sensibles, les germes ayant un diamètre d'inhibition supérieur à 20 mm et comme résistants, les germes dont le diamètre d'inhibition est inférieur à 15 mm :

- diamètre supérieur à 20 mm : SENSIBLE
- diamètre compris entre 15 et 20 mm : LIMITE
- diamètre inférieur à 15 mm : RESISTANT

L'interprétation des résultats est rendue difficile, pour la FOSFOMYCINE, par l'apparition, à l'intérieur du diamètre d'inhibition théorique, de variants résistants issus de la souche bactérienne sensible testée.

5.1.3. Mesure de la CMI

Deux méthodes peuvent être utilisées pour la détermination de la CMI :

5.1.3.1. Détermination de la CMI en milieu liquide

- . Milieu : de MUELLER-HINTON (liquide) avec 1000 mcg/ml de G 6 P.

On dépose 50 mcl d'inoculum de densité déterminée (la même que pour l'étude des diamètres d'inhibition) dans des concentrations décroissantes de FOSFOMYCINE de façon à obtenir des concentrations finales de 250, 125, 62,5

- . Incubation : 18 à 20 heures, à 37°

- . Lecture : On considère comme CMI, la plus faible concentration d'antibiotique qui ne permet pas la pousse visible du germe (lecture à l'oeil nu).

5.1.3.2. Détermination de la CMI en milieu solide

- . Milieu : Gélose de MUELLER et HINTON avec 1000 mcg/ml de G 6 P dans lesquels on rajoute des concentrations décroissantes de FOSFOMYCINE de façon à obtenir les concentrations suivantes : 100, 50, 25, 12,5

Inoculation de la boîte de Pétri avec le germe à étudier.

Incubation à 37° pendant 20 heures.

La CMI est la concentration la plus faible de FOSFOMYCINE qui empêche la croissance des colonies.

De ces deux méthodes, on doit préférer celle en milieu solide qui est plus reproductible.

Par contre, la détermination de la concentration minima bactéricide (CMB) n'est pas actuellement définie et standardisée.

Une technique normalisée est en cours de mise au point au Centre de Recherches CLIN-MIDY (Salhi - Communication personnelle).

5.1.4. Corrélation entre CMI et diamètre d'inhibition

Elle est donnée par la courbe de "concordance" dont l'équation est $\text{Log CMI} = A + (B \times \text{diamètre d'inhibition})$. Les coefficients de cette droite diffèrent d'un auteur à l'autre. Les travaux français montreraient que la corrélation entre CMI et diamètre d'inhibition n'est pas très bonne. Par contre, les travaux publiés par les bactériologistes espagnols montrent une bonne concordance. (Les valeurs des coefficients couramment admis donnent l'équation suivante : $\text{Log. CMI} = 9,9269 + (0,2538 \times \text{diamètre d'inhibition})$).

En fait, il faut être très réservé sur cette notion de "courbe de concordance" qui compare deux données (CMI et diamètre d'inhibition) elles-mêmes sujettes à discussion. En effet, chacune d'elles résulte de techniques délicates du fait de mutants, et de plusieurs voies de pénétration de l'antibiotique, plus ou moins mises en valeur par telle ou telle technique.

5.1.5. Conclusions

Les études faites montrent que les techniques biologiques permettent de prévoir l'activité antibiotique de la FOSFOMYCINE sur un germe donné. Toutefois, il ne saurait être question de faire une interprétation quantitative de l'antibiogramme par diffusion. Les techniques choisies aboutissent à une lecture de type KIRBY et BAUER, employant une concentration relativement élevée d'antibiotique sur le disque. Avec les disques utilisés (50 mcg), on obtient une zone d'inhibition de 15mm, ou plus, qui correspond approximativement à une CMI de 64 mcg/ml.

L'imprécision de la corrélation rend discutable la définition de souches "limites" ou "intermédiaires". La reproductibilité et la sensibilité de ces méthodes restent nettement moins bonnes qu'avec les autres antibiotiques classiques, ce que montrent bien toutes les discussions de la littérature.

A notre avis, il serait prudent de ne retenir comme sensibles que les souches présentant avec la FOSFOMYCINE un diamètre d'inhibition supérieur ou égal à 20 mm, les aires d'inhibition contenant moins de 10 mutants dans la zone la plus centrale de 15 mm.

5.2. EVOLUTION DE LA SENSIBILITE ET APPARITION DE RESISTANCES A LA

FOSFOMYCINE

5.2.1. Evolution de la sensibilité à la FOSFOMYCINE

L'introduction d'un nouvel antibiotique et son emploi habituel en thérapeutique peuvent entraîner, outre l'effet sélectif inévitable, une modification progressive de la sensibilité des germes.

Les différents auteurs s'accordent à dire que l'on observe une augmentation de la résistance globale des germes à la FOSFOMYCINE avec le temps. La répartition de cet accroissement de la résistance ne s'est pas faite également sur toutes les espèces :

- La susceptibilité des germes initialement très sensibles ne semble pas varier (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia*...)
- L'augmentation de la résistance, pour les germes initialement moyennement sensibles, semble plus importante (*Proteus mirabilis*...)
- Enfin, pour les germes les moins sensibles initialement, l'augmentation de la résistance est significative (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Providencia*...)

5.2.2. Résistance à la FOSFOMYCINE

5.2.2.1. Constatations

L'étude des cultures bactériennes en présence de FOSFOMYCINE et les essais de détermination de la sensibilité des germes, mettent en évidence des phénomènes particuliers concernant la résistance vis-à-vis de la FOSFOMYCINE :

- 1°) Influence du milieu de culture et de différentes substances
- 2°) Apparition de colonies à l'intérieur des zones d'inhibition
- 3°) Influence de la densité de l'inoculum
- 4°) Augmentation progressive des CMI dans le temps

5.2.2.2. Résistance = mutation

Il est admis que cette apparition de colonies résistantes est due à un phénomène de résistance chromosomique, donc de MUTATION. En effet, on admet que les mécanismes de résistance aux antibiotiques peuvent être classés en deux grands groupes :

- ceux dus à un phénomène de mutation chromosomique, modifiant le métabolisme bactérien dans le sens de l'acquisition d'une indifférence à l'action de l'antibiotique, mais s'accompagnant fréquemment de l'apparition de caractères connexes souvent défavorables (vitesse de croissance plus lente, susceptibilité augmentée à l'égard d'autres agents). Il s'agit d'un phénomène stable, spontané, révélé par le rôle sélectif de l'antibiotique de fréquence faible.
- ceux dus à un phénomène extra-chromosomique, de transfert plasmidique de résistance à l'antibiotique, par conjugaison ou même transduction.

Or, l'hypothèse d'un transfert plasmidique est actuellement écartée du fait de l'impossibilité de transfert de la résistance à la FOSFOMYCINE. D'autre part, l'inactivation de la FOSFOMYCINE par une éventuelle enzyme bactérienne n'a jamais été détectée. Enfin, les études ont montré que l'apparition de la résistance à la FOSFOMYCINE ne correspond pas non plus à un phénomène d'adaptation (variation) induit pas la présence de l'antibiotique.

Il reste que si l'on admet une mutation, comme la plupart des auteurs, la fréquence de celle-ci est beaucoup plus haute que prévue.

5.2.2.3. Particularités de la résistance à la FOSFOMYCINE

- La résistance à la FOSFOMYCINE semble se développer chez certaines souches avec une fréquence supérieure à la résistance aux autres antibiotiques.
- Les mutants résistants diffèrent de la souche-mère par une vitesse de croissance réduite. Par contre, ils ne présentent pas de différence de sensibilité aux autres antibiotiques par rapport à la souche-mère. Le biotype reste le même.

- La résistance à la FOSFOMYCINE apparaît précocement, en présence de celle-ci.
- Si la résistance à la FOSFOMYCINE ne correspond pas à un phénomène d'adaptation induit par la présence de l'antibiotique dans le milieu, par contre, la présence de FOSFOMYCINE -et peut-être même sa concentration- semblent influencer sur la fréquence de mutation des germes sensibles vers la résistance.

5.2.2.4. Interprétation du mécanisme de la résistance

Pour agir, la FOSFOMYCINE doit pénétrer dans la cellule. Il a été prouvé, pour certains mutants, que la concentration en FOSFOMYCINE à l'intérieur de la cellule était plus basse que dans les cellules mères. En effet, l'acquisition de la résistance correspond à la perte de systèmes actifs de transport de la FOSFOMYCINE. Un autre mécanisme de résistance pourrait correspondre à la diminution de l'affinité de la FOSFOMYCINE pour la Pyruvyltransferase.

5.2.2.5. Application aux phénomènes observés in vivo

En général donc, la résistance est due à la perte du système de transport L-alpha-glycérophosphate. Mais la sensibilité à la FOSFOMYCINE peut être rétablie par induction du second système de transport.

Ce phénomène, associé à la perte de virulence de certains mutants résistants, peut expliquer la meilleure activité bactéricide de la FOSFOMYCINE in vivo qu'in vitro.

5.2.2.6. Le cas particulier de la résistance des Pseudomonas

A la différence des mutants des autres espèces bactériennes, les mutants résistants des Pseudomonas ont des courbes de croissance superposables à celles des souches parentales.

Ces résultats sembleraient montrer que la résistance à la FOSFOMYCINE chez les Pseudomonas n'est pas accompagnée d'altérations métaboliques qui affectent la vitesse de croissance.

5.3. SPECTRE D'ACTION DE LA FOSFOMYCINE

La FOSFOMYCINE est reconnue comme étant un antibiotique bactéricide à large spectre. Cependant, il faut d'emblée noter que :

- . Certaines espèces bactériennes sont constamment peu sensibles ou même résistantes à cet antibiotique,
- . La sensibilité de certaines espèces (particulièrement *Pseudomonas*) varie considérablement selon les auteurs,
- . La sensibilité des germes à cet antibiotique peut varier dans le temps (sélection par l'antibiotique de germes résistants),
- . L'efficacité de la FOSFOMYCINE semble meilleure in vivo qu'in vitro.

Nous rapportons les résultats concernant le spectre de la FOSFOMYCINE, publié par différents auteurs :

- | | | |
|-----|--------------------------|-----------------------------------|
| (1) | GOBERNADO M. et al. | (221), 1977, CMI $\leq$ 64 mcg/ml |
| (2) | RODRIGUEZ A. et al. | (242), 1977, CMI $\leq$ 64 mcg/ml |
| (3) | COURTIEU A.L. et al. | (210), 1977 |
| (4) | DROBNIC L. et al. | (232), 1977, CMI $\leq$ 40 mcg/ml |
| (5) | GARCIA J.A. et al. | (212), 1977 |
| (6) | REPARAZ J., FERNANDEZ C. | (214), 1977 |

Ils figurent ci-dessous, selon le numéro d'ordre de l'auteur :

	Pourcentages de souches sensibles			
	(1)	(2)	(3)	(4)
<u>GRAM (-)</u>				
- <i>Escherichia coli</i>	94,6 %	87 %	93 %	
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>			35 %	
- <i>Klebsiella enterobacter</i>	48,3 %	20 %		
- <i>Enterobacter</i>			70 %	

	Pourcentages de souches sensibles			
	(1)	(2)	(3)	(4)
<u>/ GRAM (-) /</u> (Suite)				
- Proteus mirabilis	79,8 %	98 %		
- Proteus (autres)		36 %		
- Proteus (Tous types confondus)			70 %	
- Serratia	91,4 %	99 %	100 %	
- Salmonella typhi		98 %		
- Pseudomonas aeruginosa	83 %	79 %	55 %	
- Neisseria meningitidis				25 %
- Neisseria gonorrhoeae				94 %
- Haemophilis influenzae		100 %		
- Bactéroïdes	Tous résistants, sauf les Sphaerophorus (5)			
<u>/ GRAM (+) /</u>				
- Staphylococcus aureus	100 %	97 %	95 %	
- Streptococcus faecalis	94,2 %			
- Streptococcus		79 %		
<u>/ AUTRES MICRO-ORGANISMES /</u>				
- Vibrio el Tor	résistants (6)			
- Autres vibrions	sensibles (6)			

Nos propres travaux concernant le spectre d'action de la FOSFOMYCINE sur différents germes sont rapportés dans la 3ème partie de l'étude, mais d'emblée nous signalons que nos résultats sur les Pseudomonas sont bien plus réservés : 20 % seulement des Pseudomonas aeruginosa isolés à l'Hôpital de la Croix-Rousse sont actuellement sensibles à la FOSFOMYCINE.

6. PHARMACOCINETIQUE

Nous rapportons ici les résultats des nombreuses études publiées et nous envisageons les conséquences de ces mesures sur le choix d'une voie d'introduction, d'un rythme d'administration et d'une posologie.

/ 6.1. PHARMACOCINETIQUE DE LA FOSFOMYCINE ADMINISTREE PAR VOIE ORALE /

(voie actuellement peu utilisée)

6.1.1. Absorption

L'absorption du sel de calcium de la FOSFOMYCINE est lente et incomplète. Toutefois, elle commence au cours des trente premières minutes suivant l'ingestion, ce qui témoigne probablement d'un début d'absorption haute (gastrique) qui se prolongerait ensuite tout au long du tractus digestif. On estime que seulement 30 à 40 % de la dose administrée sont réellement absorbés au cours des 2 premières heures.

Le rôle de la prise alimentaire sur l'absorption est encore discuté, mais probablement nul. Par contre, la prise simultanée de bicarbonate de sodium avec la FOSFOMYCINE élèverait sensiblement les taux sanguins.

La partie non absorbée de l'antibiotique sera retrouvée, non dégradée, dans les selles ; ce qui montre la résistance de la molécule à l'action de la flore intestinale.

Par contre, les concentrations résiduelles de FOSFOMYCINE dans le tube digestif ont une action directe sur la flore bactérienne, essentiellement sur le nombre des Escherichia coli (de 10^5 à 10^2 germes par gramme de fécès). A l'inverse, le nombre de Klebsiella augmente. Il n'y a pas d'action significative sur le nombre de Candida et de Staphylococcus.

L'équilibre antérieur est retrouvé deux semaines environ après la fin du traitement par FOSFOMYCINE.

6.1.2. Etape sanguine

Les pics sériques de FOSFOMYCINE sont atteints entre 1 et 2 heures après l'ingestion, et d'autant plus tard que la dose ingérée est plus grande. Les taux sanguins moyens mesurés à 2 heures sont de 2,8 mcg/ml, 5,2 mcg/ml, et 6,9 mcg/ml pour des doses ingérées respectives de 250 mg, 1 g et 2 g. Ces taux sont, on le verra, 10 fois moins élevés que ceux obtenus avec la même dose administrée en intraveineux et mesurés à 1 heure.

La courbe de décroissance des taux plasmatiques tombe en-dessous de 1 mcg/ml, 6 heures après l'administration de 250 mg. Ils dépassent 1 mcg/ml après des doses plus élevées (1 et 2 g).

Des doses de 500 mg, répétées toutes les 6 heures, donnent un effet cumulatif dès la 3ème dose avec obtention d'un plateau situé aux alentours de 6,7 mcg/ml.

6.1.3. Elimination

Elle se fait par voie urinaire et fécale.

L'élimination urinaire atteint son taux maximal entre la 2ème et la 4ème heure qui suivent l'administration, mais on retrouve également des traces de FOSFOMYCINE dans les urines au-delà du 2ème jour. La quantité totale de FOSFOMYCINE active retrouvée dans les urines est généralement inférieure à 50 % de la dose administrée. 30 à 40 % de la dose sont retrouvés dans les urines pendant les 24 premières heures.

1/3 de la dose est retrouvé dans les selles des 72 premières heures ; mais de petites quantités de FOSFOMYCINE y sont encore détectées jusqu'au 7ème jour.

La FOSFOMYCINE retrouvée dans les selles correspond d'une part à la fraction non absorbée, et d'autre part à la fraction qui a participé au cycle entéro-hépatique.

Il semble également probable qu'une partie de la dose ingérée soit emmagasinée dans la paroi intestinale et redistribuée lentement dans les deux compartiments.

6.1.4. Tolérance

La FOSFOMYCINE sous forme orale est bien tolérée. Les seuls petits effets annexes observés sont une légère accélération du transit intestinal avec ramollissement des selles.

Les caractéristiques de cette voie d'introduction : absorption médiocre, taux sanguins faibles ont jusqu'ici fait préférer, en France, l'emploi des voies parentérales.

/ 6.2. PHARMACOCINETIQUE DE LA FOSFOMYCINE ADMINISTREE PAR VOIE PARENTERALE /

6.2.1. Taux sanguins obtenus après injection intramusculaire (KIRBY, 227)

Les pics sanguins sont obtenus dès la première heure. Ils sont de 3 à 5 fois plus élevés que par voie orale à doses égales (28 mcg pour la voie intramusculaire 1 g, 45 mcg pour 2 g).

L'étude de la décroissance du taux sérique de FOSFOMYCINE montre que, 6 heures après l'injection intramusculaire, il persiste :

- 8 mcg/ml pour une dose administrée de 1 g,
- 10 à 14 mcg/ml pour une dose administrée de 2 g.

Un effet cumulatif se fait sentir lorsque les injections sont régulièrement répétées toutes les 6 heures. Dans ces conditions, les pics sanguins à 1 heure atteignent :

- 30 à 40 mcg/ml pour une dose de 1 g,
- 50 à 60 mcg/ml pour une dose de 2 g.

Cet effet cumulatif semble atteindre son maximum dès la 3ème injection.

6.2.2. Taux sanguins obtenus après injection intraveineuse (KIRBY, 227)

Après injection intraveineuse directe, les pics sériques sont obtenus après 15 minutes. Ils sont presque 2 fois plus élevés que ceux obtenus par administration intramusculaire au bout d'une heure :

- 46 mcg/ml par voie intraveineuse contre 28 mcg/ml par voie intramusculaire, après injection de 1 g,
- 88 mcg/ml par voie intraveineuse contre 45 mcg/ml par voie intramusculaire, après injection de 2 g.

Cependant, on assiste à une chute très rapide des taux sériques pendant la première heure jusqu'à une valeur égale à la moitié de celle du pic initial, puis le taux sérique décroît à la même vitesse qu'avec la voie intramusculaire.

Un effet cumulatif est également observé avec des doses répétées toutes les 6 heures (36 mcg/ml, 1/4 d'heure après seulement 0,5 g intraveineux) atteignant son maximum dès la 36ème heure. On obtient ainsi des taux analogues à ceux obtenus avec la voie intramusculaire, mais avec des posologies deux fois moindres.

Les perfusions à taux continus, de 0,50 à 0,65 gramme par heure, donnent des taux sanguins, constants, de 60 à 80 mcg/ml.

Ainsi, selon la voie employée, on pourra choisir comme CMI critique 32 mcg/ml ou même 64 mcg/ml.

6.2.3. Métabolisme

La FOSFOMYCINE ne semble pas métabolisée dans l'organisme.

Par contre, l'absence de protéine vectrice et le faible poids moléculaire de l'antibiotique expliquent le grand volume de distribution : 20 litres environ (c'est-à-dire supérieur à l'ensemble volume sanguin + espaces intercellulaires) qui laisse supposer une distribution intracellulaire.

Le comportement pharmacocinétique de la FOSFOMYCINE correspond à un modèle de diffusion bicompartimental, mais qui peut être assimilé à un modèle monocompartimental.

L'étude des concentrations de FOSFOMYCINE dans les différents liquides et tissus de l'organisme montre que la FOSFOMYCINE diffuse partout.

POURCENTAGES DES CONCENTRATIONS DE FOSFOMYCINE

DANS DIFFERENTS TISSUS OU LIQUIDES EN FONCTION DU TAUX SANGUIN

(d'après WOODRUFF, 208)

!	:	:	!
!	:	% des concentrations	% des concentrations
!	:	sanguines	dans les
!	:		tissus ou liquides
!	:	:	!
!	:	100 %	98 %
!	:	:	!
!	:	100 %	70 %
!	:	:	!
!	:	:	:
!	:	100 %	67 %
!	:	:	!
!	:	:	:
!	:	100 %	28 %
!	:	:	!
!	:	100 %	20 %
!	:	:	!
!	:	100 %	7 %
!	:	:	!

La meilleure distribution se fait dans le sang, l'urine, le liquide amniotique ; la moins bonne au niveau de la bile, des poumons et du lait. Il existe un passage transplacentaire important (fonction du poids placentaire) ainsi qu'un passage transmningée (fonction du degré d'inflammation de la barrière mningée). La demi-vie est de 1 h 30 à 2 heures chez le sujet sain.

6.2.4. Elimination de la FOSFOMYCINE après administration parentérale

La voie principale d'élimination de la FOSFOMYCINE est la voie urinaire. L'excrétion urinaire se fait par filtration glomérulaire, la clairance rénale de la FOSFOMYCINE étant superposable à celle de la créatinine. 90 à 100 % de la dose administrée par voie parentérale sont éliminés en 24 heures, 50 % de la dose intraveineuse en 2 heures.

L'élimination urinaire se fait sous forme active et les hautes concentrations obtenues dans les urines (de 1000 à 3000 mcg/ml) expliquent les excellents résultats obtenus par cet antibiotique dans les infections urinaires.

Chez l'insuffisant rénal, la courbe d'élimination urinaire de la FOSFOMYCINE est inversement proportionnelle à la valeur de la fonction rénale (clairance à la créatinine). Cependant, les concentrations urinaires de FOSFOMYCINE restent toujours supérieures à 100 mcg/ml quel que soit le degré d'insuffisance rénale, dans les cas étudiés.

De même, concentrations sanguines de FOSFOMYCINE et demi-vie plasmatique sont fonctions de la valeur de la fonction rénale :

- La courbe des concentrations sanguines maxima, en fonction du degré d'insuffisance rénale, montre une élévation parabolique, c'est-à-dire tendant vers un plateau qui ne sera jamais dépassé quel que soit le degré d'insuffisance rénale ou l'importance de la dose administrée. Ce phénomène paradoxal ne trouve pas d'explication dans la littérature.
- La demi-vie suit la même tendance. De 1 h 30 à 2 heures chez le sujet sain, elle passe à :
 - . 6 heures pour une clairance à la créatinine de 40 ml/minute,
 - . 12 heures pour une clairance à la créatinine de 3 ml/minute.

Chez l'hémodialysé périodique, la FOSFOMYCINE est épurée par les membranes du rein artificiel et sa pharmacocinétique rejoint celle du sujet sain.

6.3. CONCLUSIONS

De l'étude pharmacocinétique de la FOSFOMYCINE, on retient :

- 1°) Le peu d'intérêt actuel de la voie orale.
- 2°) La nécessité, avec les voies parentérales, d'administrations répétées ; les fréquences d'administrationsthéoriques doivent être :
 - . Pour la voie intraveineuse : 4 injections quotidiennes ou une perfusion à taux constants,
 - . Pour la voie intramusculaire : 3 injections quotidiennes.
- 3°) L'évolution caractéristique des taux sanguins après injection intramusculaire ou intraveineuse directe qui, si ils peuvent atteindre 90 mcg/ml (1/4 d'heure après intraveineuse 2 g), ne représentent que des pics extrêmement brefs. Ainsi, on ne pourra admettre comme sensibles que les germes ayant une CMI $\leq$ 64 mcg/ml selon les auteurs espagnols, à moins d'employer une perfusion continue qui donne des taux constants plus élevés.

7. LES DIFFERENTES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES

La FOSFOMYCINE est présentée sous plusieurs formes. En France, aucune d'elle n'est encore commercialisée. Nous-mêmes n'avons utilisé que les préparations injectables.

1°) Présentations pour injections intraveineuses

Il s'agit d'une poudre blanche cristalline, très soluble dans l'eau.

. Flacon ponctionnable : FOSFOMYCINE 1 g, sous forme de sel de sodium
de FOSFOMYCINE : 1,318 g
Acide succinique : 0,025 g

. Solvant : Eau distillée QSP 10 ml ou 20 ml.

Dans ce cas, chaque gramme de FOSFOMYCINE apporte 14 milliéquivalents de sodium. Le pH du soluté reconstitué est de 7,4. La solution est hypertonique.

L'injection intraveineuse doit être très lente. Il semble préférable de véhiculer le produit par l'intermédiaire d'un cathéter ou en perfusion, en raison du risque d'irritation après ponction veineuse directe.

Il existe une deuxième présentation pour la voie intraveineuse dosée à 4 g, pour perfusion, à diluer dans 200 à 220 ml de sérum glucosé isotonique (rythme de perfusion conseillé 1 g/heure).

La solution de 4 g de FOSFOMYCINE dans 220 ml de sérum glucosé à 5 % est isotonique. Elle se conserve 24 heures aux températures comprises entre 5 et 30°.

Il est conseillé de ne pas mélanger dans un même flacon la FOSFOMYCINE et d'autres antibiotiques, ou d'autres médicaments en général.

2°) Présentations pour injections intramusculaires

- . Flacon ponctionnable : FOSFOMYCINE 1 g, sous forme de sel de sodium de FOSFOMYCINE : 1,318 g
Acide succinique : 0,120 g

- . Solvant :
- | | |
|------------------------------------|---------|
| . Chlorhydrate de lignocaïne | 0,030 g |
| . Tétraglycol | 0,28 ml |
| . Propylène-glycol | 0,28 ml |
| . Eau distillée QSP | 4 ml |

Le pH de la solution est de 7. La solution est légèrement hypertonique. Là encore, il n'est pas conseillé de mélanger dans la même seringue FOSFOMYCINE et autres médicaments.

Malgré la présence de lignocaïne, il semble que les injections soient douloureuses. Par contre, la résorption locale est bonne.

3°) Présentation par voie orale

Il s'agit d'un sel de calcium de FOSFOMYCINE, poudre blanche sans saveur, faiblement soluble dans l'eau, présentée habituellement sous forme de gélules à 500 mg.

EXPERIMENTATION CLINIQUE DE LA FOSFOMYCINE

CHEZ 86 MALADES HOSPITALISES EN SERVICE DE SOINS INTENSIFS

(Service de Réanimation de la Clinique des maladies infectieuses
du Professeur BERTOYE - Hôpital de la Croix-Rousse - LYON)

-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-

1. CONDITIONS DE L'ETUDE

L'expérience clinique de la FOSFOMYCINE a eu lieu de Février 1976 à Mai 1977 dans le service de soins intensifs du Professeur BERTOYE. Elle a porté sur 86 cas, ainsi répartis :

- . 36 traitements par la voie intramusculaire,
- . 50 traitements par la voie intraveineuse.

Peu de limites ont été fixées au cadre de cette étude. En effet, nous avons délibérément choisi de tester cet antibiotique en expérimentation ouverte pour tenter de se rapprocher de ses conditions d'utilisation future. Nous rappelons, à ce propos, que la FOSFOMYCINE est d'utilisation courante depuis plusieurs années déjà dans certains pays étrangers.

Ainsi, aucun critère de sélection -type d'infection, âge des malades, sensibilité initiale du germe à l'antibiotique (le large spectre de la FOSFOMYCINE avant son utilisation étant connu)- n'a été retenu.

De même, le traitement par la FOSFOMYCINE a été entrepris le plus souvent de première intention, parfois après l'échec d'un traitement antibiotique antérieur. Cependant, il faut noter que la FOSFOMYCINE a toujours été utilisée en monothérapie.

I.1. LES MALADES TRAITES

54 hommes et 32 femmes, de 17 à 76 ans, ont été traités pour les infections suivantes :

- . 43 infections urinaires (compte de germe $\geq 10^6$),
- . 27 infections broncho-pulmonaires,
- . 14 états polyinfectés, ou bactériémiques, ou septicémiques,
- . 1 pyomérite,
- . 1 infection osseuse et
- . 1 épisode fébrile avec plaie surinfectée.

Cette étude ayant été menée dans un service de réanimation et souvent pour des infections survenues secondairement aux affections ayant motivé l'entrée dans le service, il faut souligner :

- d'une part, la gravité de l'état clinique des malades et l'épuisement progressif de leurs moyens de défense,
- d'autre part, la multiplicité des facteurs de surinfection : sondes urinaires, trachéales, cathéters, fréquence des interventions médicales, paramédicales et chirurgicales,
- enfin, l'hospitalisme et le caractère très résistant des germes de surinfection dans un tel service.

Il s'agit d'un travail d'équipe pour lequel Madame le Docteur REBOUILLAT a bien voulu assurer l'analyse chiffrée.

Ainsi, malgré la diversité des facteurs entrant dans les conditions d'étude (diversité des germes et des cas cliniques), il faut souligner les points communs de cette expérimentation qui sont :

Au point de vue bactériologique :

- La sensibilité théorique des germes à la FOSFOMYCINE (l'étude préliminaire de la sensibilité des germes à la FOSFOMYCINE avant son utilisation thérapeutique montrait qu'environ 80 % des germes isolés étaient sensibles à ce nouvel antibiotique).
- La résistance habituelle de ces germes aux antibiotiques courants.
- L'utilisation de la FOSFOMYCINE en monothérapie (jamais en association avec un autre antibactérien).

Au point de vue clinique :

- Le terrain, le plus souvent débilité,
- La prédominance du contexte infectieux, motivant la prescription d'un antibiotique,

- La multiplicité des germes chez un même malade,
- Le schéma thérapeutique similaire.

/ I.2. LE TRAITEMENT PAR LA FOSFOMYCINE /

I.2.1. Posologie et durée

Les traitements intraveineux ont été en moyenne de 6 à 8 g/24 heures (avec une dose maximale de 32 g), alors que les traitements intramusculaires n'ont été que de 4 g/24 heures, correspondant le plus souvent à des doses journalières respectives de 100 à 150 mg/kg/jour et à 50 à 100 mg/kg/jour.

La durée des cures n'était pas déterminée à l'avance et dépendait essentiellement de l'évolution du malade sous FOSFOMYCINE. Elle a été le plus souvent comprise entre 6 et 12 jours (4 jours au minimum).

I.2.2. Choix de la voie et fréquence d'administration

- La voie intraveineuse directe (injection lente par l'intermédiaire d'un cathéter, sous-clavier le plus souvent) a été préférée chaque fois qu'elle s'avérait possible.

Les injections ont été répétées 4 fois par 24 heures (toutes les 6 heures), ou à défaut, 3 fois par 24 heures (toutes les 8 heures). L'antibiotique n'a jamais été utilisé en perfusion continue.

- La voie intramusculaire a été utilisée en 2, ou plus rarement 3, injections quotidiennes.

2. LES CRITERES D'APPRECIATION DES RESULTATS

ET DE LA TOLERANCE DE LA FOSFOMYCINE

/ 2.1. APPRECIATION DES RESULTATS CLINIQUES ET BACTERIOLOGIQUES /

Les résultats sont parfois d'appréciation difficile,

- soit en raison de la discrétion des signes cliniques et paracliniques d'infection : ceci est particulièrement vrai pour les infections urinaires qui sont par ailleurs faciles à démontrer bactériologiquement,
- soit pour des raisons bactériologiques : Autant l'isolement d'un germe sanguin ou urinaire ($> 10^5$) permet d'affirmer l'infection, sa localisation et la nature de l'agent causal, autant l'isolement de germes divers dans d'autres sites est-il fréquent et de peu de valeur chez ces malades de réanimation. Ceci est particulièrement vrai pour les infections bronchiques.

Aussi, avons-nous choisi délibérément de coter les résultats cliniques et bactériologiques indépendamment les uns des autres.

2.1.1. Cotation des résultats cliniques

Cliniquement, nous avons retenu, l'impression générale souvent prédominante et la baisse thermique.

Ces données étant généralement pauvres, nous y avons inclus les éléments para-cliniques de jugement que sont :

- la polynucléose,
- la leucocyturie par minute, pour les infections urinaires (chaque fois qu'elle put être établie dans de bonnes conditions),
- la radiologie, dans les infections pulmonaires.

Enfin, l'infection ne présentant, à notre avis, chez ces malades de réanimation, qu'un des éléments du pronostic vital, nous n'avons pas retenu, comme critère d'efficacité, la guérison ou, à l'opposé, le décès.

-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-

A partir de ces données, la cotation des résultats cliniques est alors établie :

- 2 : Deux critères au moins évoluent favorablement
- 1 : Un seul critère évolue favorablement
- 0 : Aucun des critères n'évolue favorablement ou ceux-ci, après une amélioration, sont à nouveau aggravés (rechute).

Enfin, nous avons décidé de considérer certaines observations comme ininterprétables au point de vue clinique :

- . Soit parce qu'elles sont asymptomatiques : infections urinaires découvertes d'examen systématique chez des sujets en cours de réanimation, parfois inconscients (obs. 4. 6. 14. 21. 37. 55. 68. 85 bis),
- . Soit parce que l'infection n'a pas été prouvée (obs. 18. 30. 35. 57. 64. 74. 76. 84),
- . Soit parce que la gravité du contexte clinique peut permettre de penser que le sujet est en réalité au-delà de toutes les ressources thérapeutiques (leucose, obs. 10 ; Kahler, obs. 72 ; Hépatite, obs. 16 ; Insuffisance pulmonaire, obs. 7. 39. 41),
- . Soit parce que l'évolution a fait la preuve d'un foyer infectieux manifestement inaccessible aux antibiotiques (pyométrite, obs. 20),
- . Soit parce que l'évolution a été troublée, et le traitement interrompu, du fait d'incidents extérieurs à l'expérimentation (cutanés, imputables à une cure de METAMPICILLINE antérieure, obs. 8).
- . Soit enfin, parce qu'exceptionnellement, une antibiothérapie a été simultanément associée (obs. 31. 46. 47).

On voit que de telles exigences ont exclu un nombre important d'observations de l'interprétation clinique (que nous reprendrons dans l'étude strictement bactériologique). Mais celà nous a paru nécessaire pour la sûreté de nos conclusions futures.

2.1.2. Cotation des résultats bactériologiques

Tous les malades étudiés ont fait l'objet de contrôles bactériologiques répétés avant le début du traitement, au cours de celui-ci, au moment de l'arrêt de la thérapeutique.

Tous les germes isolés ont été identifiés, leur sensibilité à 11 antibiotiques courants a été déterminée par la méthode classique de diffusion.

Leur sensibilité à la FOSFOMYCINE a été mesurée à la fois par la méthode des disques (fournis par le Centre de Recherches CLIN-MIDY, chargés à 50 mcg de FOSFOMYCINE et 5 mcg de G 6 P) et par la recherche de la concentration minimale inhibitrice (technique en milieu solide ou en milieu liquide).

Les conditions habituelles de prélèvement chez les malades de réanimation impliquent quelques difficultés particulières dans l'interprétation des résultats bactériologiques :

- en ce qui concerne les germes isolés à partir d'hémocultures, leur signification pathologique ne pose pas de problème et leur persistance éventuelle doit être considérée comme un échec de la thérapeutique.
- Pour les germes des infections urinaires, il est indispensable, chez ces malades généralement porteurs de sonde à demeure, de tenir compte de la numération bactérienne.
- Les germes de la flore bronchique posent un problème plus complexe. Il s'agit en général de surinfectants, Entérobactéries ou Pseudomonas, germes d'hospitalisme, appartenant souvent à des espèces multiples. Les prélèvements de sécrétions bronchiques obtenus par aspiration trachéale ne permettent pas une numération fiable et la pathogénicité de l'espèce étudiée est

admise plus souvent sur le contexte cytologique (crachats franchement purulents) et la nature des manifestations cliniques d'accompagnement, que sur des critères proprement bactériologiques.

Alors qu'au niveau urinaire la stérilisation des urines est un critère de choix, au niveau bronchique, notre expérience, en service de réanimation, nous a montré la difficulté, voire l'impossibilité, d'une stérilisation totale des prélèvements bronchiques.

Nous avons été amenés à considérer comme un élément favorable une modification de la flore lorsqu'elle se fait aux dépens de l'espèce initialement prédominante.

COTATIONS	INFECTIONS BRONCHO-PULMONAIRES	INFECTIONS URINAIRES ET AUTRES
<u>2</u>	Modification de la flore, avec réduction du nombre des espèces.	Disparition du ou des germes initiaux, sans changement de flore (même si rechute ou récurrence ultérieure).
<u>1</u>	Modification de la flore, sans réduction du nombre des espèces.	Disparition du ou des germes sous traitement, mais changement de flore.
<u>0</u>	Persistance du ou des germes initiaux ou réapparition sous traitement.	Persistance du ou des germes initiaux ou réapparition sous traitement.
<u>?</u>	Ininterprétable.	Ininterprétable.

Ont été jugées ininterprétables, au point de vue bactériologique, les observations où le germe :

- . n'a pas été recherché immédiatement au début de la cure (obs. 1. 9. 20. 57. 70),
- . était absent des sécrétions bronchiques (obs. 8. 19. 26) ou en quantité insuffisante dans les uricures ($< 10^6$) (obs. 4. 64),

- . avait déjà disparu (de l'urine, obs. 6. 35. 37, ou des hémocultures, obs. 31) lorsque le traitement par la FOSFOMYCINE a débuté,
- . a disparu sous traitement, mais un autre antibiotique était associé à la FOSFOMYCINE (obs. 46. 47),
- . a réapparu, mais transitoirement (obs. 12, avec urines stériles à JF+1).

Nous avons préféré également considérer comme ininterprétables certains cas pouvant donner lieu à discussion sur le caractère pathogène des germes isolés -des sécrétions bronchiques en particulier- (sensibilité inconnue et persistance non démontrée par un nombre suffisant de contrôles : obs. 18. 19. 24. 26. 30. 32. 65. 67. 74), ou même d'une hémoculture (obs. 16. 84).

/ 2.2. APPRECIATION DE LA TOLERANCE /

2.2.1. Cotation de la tolérance clinique

Elle a été établie à partir d'une surveillance, locale d'abord, par le personnel soignant, interrogé régulièrement :

- . sur les réactions douloureuses anormales à l'injection,
- . sur les éventuelles réactions locales au niveau de la veine ou de la fesse.

La surveillance clinique a été également générale, à la recherche d'éventuels incidents : cutanés (survenue d'éruption), digestifs en particulier.

Elle a été cotée :

/ 2 / en l'absence de tout incident.

/ 1 / pour incident pouvant faire soupçonner la responsabilité de la FOSFOMYCINE, mais n'entraînant pas l'arrêt de celle-ci.

/ 0 / pour incident pouvant faire soupçonner la responsabilité de la FOSFOMYCINE, et entraînant son arrêt.

2.2.2. Cotation de la tolérance biologique

Les contrôles avant et après traitement ont été tout-à-fait classiques : numération des globules et des plaquettes, formule leucocytaire, dosages sanguins de l'urée, de la créatinine, de la bilirubine, des phosphatases alcalines, des transaminases (SGOT et SGPT).

Le système de cotation a été identique à celui utilisé en clinique :

/ 2 / en l'absence de toute anomalie.

/ 1 / pour toute modification, hors des chiffres normaux, qui puisse être imputée à la FOSFOMYCINE, mais n'entraînant pas l'arrêt de celle-ci.

/ 0 / lorsque ces anomalies ont entraîné l'arrêt de la FOSFOMYCINE.

En outre, certaines observations ont été jugées ininterprétables pour contrôles insuffisants, ou lorsque la durée de la cure a été trop brève, inférieure à 5 jours.

3. LES RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION CLINIQUE

Les tableaux des pages 53 à 59 analysent les 86 observations. L'ensemble des résultats en est résumé dans le tableau de la page 39.

Ces résultats peuvent être analysés ainsi :

3.1. LES INFECTIONS URINAIRES / - 43 cas et 44 cures -

Pour ce type d'infection, les résultats bactériologiques sont les plus objectifs. Ce sont eux que nous analyserons d'abord.

Sur 36 cas interprétables :

- 18 sont cotés 2 (obs. 1. 5. 11. 15. 17. 21. 23. 44. 48. 49. 51. 66. 72. 77. 78. 79. 85. 85 bis), avec stérilisation totale des urines sous traitement.
- 11 sont cotés 1 avec disparition du germe initial, mais sortie d'un germe résistant. La réinfection était le plus souvent inévitable du fait de la persistance d'une sonde à demeure (obs. 10. 34. 52. 86), ou les antécédents pathologiques (obs. 14. 27. 39. 40. 41. 56. 68).
- 7 seulement, cotés 0 peuvent être considérés comme des échecs (obs. 3. 42. 50. 54. 55. 59. 80) (uretérostomie dans 1 cas, S.A.D. dans les autres).

Les résultats cliniques, moins souvent interprétables du fait de la fréquence des infections urinaires asymptomatiques (obs. 4. 6. 13. 21. 31), se répartissent ainsi :

- 12 sont cotés 2 (obs. 5. 11. 12. 15. 17. 23. 48. 51. 52. 54. 56. 78). Cette appréciation favorable ne fait que confirmer la qualité des résultats bactériologiques, la stérilisation des urines ayant toujours été obtenue dans ces cas.

TABEAU DES RESULTATS CLINIQUES ET BACTERIOLOGIQUES

RESULTATS CLINIQUES										
NOTATIONS	Infections urinaires		Infections pulmonaires		Etats bactériémiques et polyinfectés		TOTAL			
	IV	IM	TOTAL	IV	IM	TOTAL				
/ 2 /	7	5	12	4	4	8	2	3	5	25
/ 1 /	4	4	8	4	5	9	3	0	3	20
/ 0 /	4	2	6	1	3	4	1	1	2	12
/ ? /	10	7	17	4	2	6	6	1	7	30
TOTAL DES CAS	25	18	43	13	14	27	12	5	17	87

RESULTATS BACTERIOLOGIQUES									
Infections urinaires			Infections pulmonaires			Etats bactériémiques et polyinfectés		TOTAL	
IV	IM	TOTAL	IV	IM	TOTAL	IV	IM		TOTAL
10	8	18	3	2	5	5	2	7	30
7	4	11	1	1	2	1	0	1	14
3	4	7	2	6	8	0	1	1	16
5	2	7	7	5	12	6	2	8	27
25	18	43	13	14	27	12	5	17	87

- . 8 sont cotés / 1 /, le résultat clinique étant soit inférieur à la bactériologie (obs. 1. 49. 66. 77. 79. 85 , où, si la polynucléose cède, la fièvre persiste malgré la stérilisation des urines) soit superposable, (obs. 27. 40).
- . 6 sont cotés / 0 /. Quatre confirment un échec bactériologique (obs. 3. 42. 50. 80). Dans deux autres cas, remontée thermique et polynucléose, en fin de cure, sont sans doute en relation avec la sortie d'un germe de remplacement (*Proteus rettgeri*, CMI = 250, obs. 34, et *Providencia stuartii* résistant, obs. 86).

L'échec correspond, dans quatre cas, à des malades porteurs d'une sonde à demeure. Un autre (obs. 42), était un myopathe pour lequel l'addition de TOBRAMYCINE, à partir de J4, ne fut pas plus favorable. Enfin, le dernier (obs. 80) était porteur d'une uretérostomie avec infection urinaire très ancienne.

/ 3.2. LES INFECTIONS BRONCHO-PULMONAIRES / - 27 cas -

A l'inverse des cas précédents, il faut compter davantage sur la clinique que sur la bactériologie pour interpréter les résultats.

Sur 21 cas cliniquement interprétables :

- . 8 sont cotés / 2 / (obs. 2. 22. 26. 32. 53. 63. 81. 82).
- . 9 sont cotés / 1 / (obs. 13. 29. 43. 60. 62. 65. 69. 75 et 24 : la persistance de la polynucléose coïncidant, dans ce dernier cas, avec une conjonctivite allergique avec augmentation de l'eosinophilie).
- . 4 sont cotés / 0 / (obs. 67. 71. 73 et 19 qui présentait une hyperthermie au cours de la décompensation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique. Température et état général évolueront défavorablement et ne feront qu'empirer avec les autres antibiotiques ultérieurement prescrits. Décès final dans un tableau de choc septique). L'un d'eux (obs. 73) a été un échec des antibiotiques ultérieurement utilisés et un autre (obs. 71) paraissait au-delà de toutes possibilités thérapeutiques.

Les données bactériologiques sont pauvres dans cette indication. Elles doivent être habituellement considérées comme une confirmation des résultats cliniques, avec :

- . 4 échecs correspondant à un résultat clinique médiocre (obs. 13. 29. 71. 73). L'un d'eux (obs. 29) a été observé chez un insuffisant respiratoire polyinfecté, avec persistance, dans les sécrétions bronchiques, d'un *Pseudomonas aeruginosa* 06 devenu résistant sous traitement. Deux échecs sont cotés / 1 / cliniquement (obs. 60. 72), et deux autres sont cotés / 2 / cliniquement (obs. 63. 82).
- . 2 résultats cotés / 1 / (obs. 75 et 43). (Etat polyinfecté avec disparition d'un *Klebsiella pneumoniae* bronchique et urinaire sensible, mais apparition dans les sécrétions bronchiques d'un *Providencia stuartii* et d'un *Pseudomonas aeruginosa* dont la résistance in vitro était notée d'emblée).
- . 5 résultats cotés / 2 /, les signes cliniques s'amendant parallèlement à la réduction du nombre des espèces bactériennes (obs. 2. 22. 53. 81), ou la bactériologie étant le seul élément de jugement (obs. 7).

/ 3.3. LES ETATS BACTERIEMIQES ET POLYINFECTES / - 17 cas -

Aucun commentaire ne sera fait à propos des états polyinfectés, trop peu nombreux :

- . 2 infections osseuses (obs. 9. 70), cotées / 2 / (mais seulement au point de vue clinique, en l'absence de prélèvements),
- . et 2 observations ininterprétables (obs. 20 et 74).

Restent 13 états bactériémiques dont l'interprétation clinique est particulièrement difficile étant donné la complexité et la gravité du contexte. Cependant, si 5 observations -dont 1 septicémie traitée par TOBRAMYCINE associée- sont jugées ininterprétables :

- . 3 cas sont cotés / 2 / (obs. 25. 58 et 83 : septicémies)
- . 3 cas sont cotés / 1 / (obs. 33. 36. 38)
- . 2 cas sont cotés / 0 / (obs. 23 et 61).

Au point de vue bactériologique, les résultats sont meilleurs :

- . 7 résultats cotés / 2 / (obs. 25. 33. 36. 38. 45. 58. 83)
- . 1 résultat coté / 1 / (obs. 23). Le changement de germes (*Pseudomonas aeruginosa* O11, puis *Klebsiella pneumoniae*) était sans doute inévitable chez cet insuffisant respiratoire sous ventilation assistée, arrivé au stade terminal.
- . 1 résultat coté / 0 / (obs. 61).

La disparition du ou des germes initiaux (cotée / 2 /), peut venir confirmer les bons résultats cliniques. Ce fut le cas pour une septicémie à *Escherichia coli* (4 hémocultures positives) qui guérit avec la seule FOSFOMYCINE (à la dose de 8 g par jour pendant 8 jours) et pour deux septicémies à *Staphylococcus aureus* (obs. 25. 58. 83).

Dans un autre cas (obs. 45 -hémoculture et myéloculture positives à *Salmonella typhi*-para B-), le contexte clinique était trop chargé pour être vraiment interprétable, mais les prélèvements bactériologiques (y compris des urines, avec initialement 10^7 *Escherichia coli*), furent toujours stériles sous FOSFOMYCINE (12 g par jour pendant 11 jours).

Ailleurs, les bons résultats bactériologiques contrastent avec des résultats cliniques imparfaits (obs. 33. 36. 38). Dans ces trois cas, la disparition du germe pathogène des hémocultures n'a entraîné qu'une défervescence incomplète. En fait, le résultat global chez ces trois malades a été jugé très favorable :

- . au cours d'une péritonite post-opératoire avec bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* (obs. 33),
- . chez un polytraumatisé, infecté urinaire, avec présence d'*Escherichia coli* dans sécrétions bronchiques et hémocultures (obs. 36). Une remontée tardive de la température et de la polynucléose n'a pas été retenue à l'encontre de la FOSFOMYCINE, car seule l'éradication ultérieure d'un foyer vésiculaire sera efficace sur ces éléments,

- . lors d'une bactériémie à rechute (*Streptococcus faecalis*) ayant résisté à l'antibiothérapie antérieure (obs. 38). Dans ce dernier cas, les posologies de la FOSFOMYCINE avaient été parmi les plus élevées (12 g pour 24 heures).

3.4. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS SUR LES RESULTATS

Les difficultés de juger objectivement les résultats d'un antibiotique, même en monothérapie (comme ce fut presque toujours le cas dans cette étude) apparaissent d'emblée :

- . L'absence habituelle de numération des germes bronchiques et l'impossibilité pour le bactériologiste d'affirmer leur pathogénicité font qu'en matière d'infection pulmonaire, l'interprétation clinique, par définition très subjective, prévaut souvent sur la bactériologie.
- . A l'inverse, des données bactériologiques précises et quantifiables facilitent l'interprétation des résultats urinaires, même en l'absence -et ce fut souvent le cas- d'une symptomatologie clinique classique.

Ces réserves étant faites, certains points se dégagent de l'étude du dossier, soit :

- . L'efficacité presque constante de la FOSFOMYCINE dans les infections urinaires, malgré la présence habituelle d'une sonde à demeure, avec seulement 7 échecs bactériologiques, 5 fois dus à un *Klebsiella pneumoniae*, 2 fois à la persistance des seuls *Pseudomonas aeruginosa*, au cours d'une infection mixte.
- . L'indication peut être posée malgré des CMI élevées -de l'ordre de 50 mcg/ml-, la disparition des germes ayant été, dans ces conditions, constatée à plusieurs reprises.

Les auteurs espagnols ont déjà démontré la possibilité d'obtenir avec la FOSFOMYCINE des taux sanguins et urinaires élevés qui pourraient expliquer ces résultats.

Nous-mêmes avons dosé par méthode microbiologique, l'activité antibiotique du sérum seul ou, parallèle, du sérum et des urines (cf. chapitre sur les dosages). Les taux sanguins obtenus 2 heures après une injection intraveineuse de 2 g sont de 65 mcg/ml en moyenne, et de 52 mcg/ml après injection intramusculaire.

Quant aux taux obtenus dans les urines des 4 premières heures suivant l'injection, ils se situent aux alentours de 3000 mcg/ml après injection intramusculaire et de 5000 mcg/ml après injection intraveineuse.

La grande diffusibilité de la FOSFOMYCINE -ainsi confirmée- ne devrait d'ailleurs pas se limiter au sérum et à l'urine. Les quelques dosages complémentaires (L.C.R) que nous rapportons (cf. chapitre sur les dosages) vont en ce sens.

Dans les surinfections pulmonaires, l'action de la FOSFOMYCINE est certaine mais beaucoup moins spectaculaire, étant donné les difficultés d'interprétation bactériologique, malgré la fréquence dans notre étude, des *Pseudomonas aeruginosa*, habituellement peu sensibles.

Dans les états bactériémiques et septicémiques, les résultats sont plus favorables au point de vue bactériologique que clinique. Ceci était prévisible étant donné la gravité et la complexité du contexte pathologique, dans le cadre de notre Service de Réanimation. Ils peuvent nécessiter des posologies plus fortes (12 g/24 heures) 2 fois utilisées avec, 2 fois, des résultats bactériologiques cotés / 2 /.

Le pouvoir de sélection de la FOSFOMYCINE paraît indéniable avec remplacement des germes initiaux sensibles par des germes résistants, particulièrement au niveau bronchique (*Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter calcoaceticus*), mais aussi urinaires (*Providencia stuartii*).

L'apparition sous traitement d'une résistance des germes à la FOSFOMYCINE a été recherchée systématiquement. Elle est certaine mais limitée, semble-t-il, à certaines espèces :

- *Pseudomonas aeruginosa* bronchiques,
- *Klebsiella pneumoniae*, urinaires,
- *Proteus mirabilis*, également urinaires.

Enfin, nous avons vérifié que la sensibilité aux autres antibiotiques des germes devenus résistants à la FOSFOMYCINE n'a pas varié sous ce traitement.

Notre propos était de prouver par cette étude en monothérapie l'activité de la FOSFOMYCINE. Nous pensons avoir atteint notre but, mais pouvoir de sélection et possibilité d'apparition de résistance sous traitement (cf. chapitre ultérieur) posent évidemment le problème de l'intérêt d'associer la FOSFOMYCINE à un autre antibiotique.

4. LA TOLERANCE

4.1. LA TOLERANCE CLINIQUE

Elle a été cotée :

2 : 77 fois

1 : 7 fois

0 : 3 fois

Au point de vue local, la tolérance a été bonne dans nos conditions d'utilisation intraveineuse : injection lente dans la tubulure de perfusion, au niveau de gros troncs veineux. A noter cependant (obs. 45, cotée 1), une thrombose veineuse d'une sous-clavière ainsi perfusée (mais pas seulement par la FOSFOMYCINE).

Un seul essai a été fait en intraveineux direct (obs. 13, cotée 1), avec douleurs veineuses importantes.

La tolérance locale lors de l'administration intramusculaire est bonne également : il n'a pas été noté d'induration et la résorption semble bonne. Par contre, des douleurs à l'injection intramusculaire sont à rapporter :

. suffisamment importantes pour motiver l'abandon de cette voie, et le passage à la voie intraveineuse dans l'observation 54,

. plus supportables dans l'observation 58.

L'interrogatoire poussé du personnel infirmier laisse penser que d'autres malades se sont plaints, mais toujours de façon épisodique.

Au point de vue général, les incidents signalés sous traitement ne l'ont été que pour la forme intraveineuse et jamais pour l'administration intramusculaire. Ce sont :

1°) Une éruption dans 4 cas : Chaque fois, la FOSFOMYCINE avait été immédiatement précédée par quelques jours de METAMPICILLINE (obs. 6. 8. 11), ou de PENICILLINE (obs. 23). L'éruption survenue aux 4eme (obs. 8), 6eme (obs. 11. 23), ou 13eme jours (obs. 6), était de type morbiliforme, parfois peu intense, parfois généralisée. Elle a entraîné l'arrêt de la cure dans deux cas (obs. 8 et 11 -dans cette dernière observation, c'est pour une éruption au 9eme jour d'une cure de METAMPICILLINE que celle-ci avait été interrompue). Mais l'éruption a disparu malgré la prolongation du traitement dans l'observation 6.

Il semble bien que la responsabilité de la FOSFOMYCINE ne soit pas à retenir dans la survenue de ces incidents. Des tests de transformation lymphoblastique ont pu être réalisés dans trois observations (obs. 6. 8. 23) pendant la période éruptive. Ils ont toujours été positifs pour l'antibiotique antérieur, négatifs pour la FOSFOMYCINE.

Cependant, du fait d'un doute toujours possible, la tolérance clinique a été cotée, dans les observations correspondantes :

/ 0 / lorsque l'éruption a entraîné l'arrêt de la FOSFOMYCINE (obs. 8. 11),
/ 1 / lorsque la cure a été poursuivie (obs. 6. 23).

2°) Une conjonctivite, observée dans l'observation 24 (tolérance clinique cotée / 1 /), chez un sujet allergique (aux Pénicillines en particulier, mais qui n'avait pas reçu récemment cet antibiotique) peut, par contre, être vraisemblablement imputée à la FOSFOMYCINE, avec élévation parallèle du taux des eosinophiles (de 0 à 4 pour 100).

3°) Enfin, une diarrhée (obs. 38, tolérance clinique cotée / 1 /) est survenue sans cause apparente sous FOSFOMYCINE. Elle a coïncidé avec la fin, prévue, d'une cure de 12 jours.

Ailleurs, soit dans 79 cas, même chez les sujets dont l'état était le plus précaire, la tolérance clinique a été excellente, cotée / 2 /.

4.2. LA TOLERANCE BIOLOGIQUE

Aucune anomalie ne peut être retenue formellement à l'encontre de la FOSFOMYCINE. 3 observations seulement cotées 1 comportent une anomalie biologique pouvant être rapprochée du traitement par la FOSFOMYCINE.

La tolérance biologique a été cotée :

- . 54 fois 2
- . 14 fois 2 ? : les contrôles biologiques ayant été incomplets. La numération-formule figure, elle, dans tous les cas.
- . 3 fois 1 : pour eosinophilie (obs. 24), et dans 2 cas pour une légère augmentation des transaminases (obs. 76 et 78).
- . 16 fois ininterprétable, pour :
 - absence de contrôles,
 - contrôles trop précoces,
 - ou traitement trop bref.

Dans les 2 cas d'augmentation des transaminases, les malades, éthylique ou diabétique récemment opéré, avaient reçu respectivement 32 g (obs. 76) et 18 g (obs. 78) de FOSFOMYCINE, par voie intramusculaire.

4.3. DISCUSSION ET COMMENTAIRES SUR LA TOLERANCE

L'impression générale, après 15 mois d'utilisation et 87 observations, est celle d'une tolérance très satisfaisante.

Au point de vue local, nous n'avons eu aucun problème en dehors d'une thrombose veineuse, pour laquelle la responsabilité de la FOSFOMYCINE n'est pas établie (mais notre expérience se limite pratiquement aux perfusions dans les gros troncs veineux, le produit étant injecté lentement dans la tubulure de perfusion) et de quelques douleurs locales après administration intramusculaire.

Au point de vue général, les seuls incidents à retenir sont d'ordre cutané. Mais le fait que les quatre éruptions soient survenues chez des sujets traités par des bêta-lactamines (dont on sait avec quelle fréquence elles

peuvent entraîner de tels incidents), prescrites immédiatement avant la FOSFOMYCINE avec, dans trois cas, des T.T.L. positifs exclusivement pour les premiers antibiotiques, nous autorise à dégager la responsabilité de la FOSFOMYCINE.

Neuf autres malades (obs. 4. 12. 13. 27. 41. 43. 44. 48. 49) avaient reçu des bêta-lactamines dans les jours ou les semaines précédant la FOSFOMYCINE, sans que survienne d'éruption. Il ne semble donc pas non plus qu'on puisse dire que la FOSFOMYCINE favorise ce type d'incident.

La tolérance fut ailleurs partout excellente en dépit de posologies souvent élevées. Il en fut de même chez un allergique avéré (obs. 26) et chez des sujets insuffisants rénaux (obs. 7) et/ou hépatique (obs. 16).

Enfin, la gravité du contexte pathologique peut, peut-être, expliquer l'élévation des transaminases notée dans deux cas.

Les contrôles biologiques réguliers permettent enfin d'affirmer la très bonne tolérance hématologique hépatique et rénale, même en cas d'insuffisance rénale préalable.

Aucune précaution particulière n'a été prise pour l'emploi de la FOSFOMYCINE, mais il faut savoir tenir compte, pour éviter des déséquilibres, des fortes concentrations en sodium (14 mEq par gramme).

5. CONCLUSIONS

La FOSFOMYCINE a été prescrite chez 86 malades (en 87 cures), 50 fois sous forme intraveineuse, 37 fois sous forme intramusculaire.

La posologie quotidienne a été habituellement de 6 à 8 g (en 3 ou 4 fois), correspondant à 100-150 mg/kg/jour pour les traitements intraveineux et de 4 à 6 g, correspondant à 50-100 mg/kg/jour pour les traitements intramusculaires.

La durée des traitements a varié de 6 à 12 jours.

Tous les malades étaient hospitalisés en Service de Réanimation et certains avaient déjà été l'objet d'une poly-antibiothérapie : c'est dire que les risques de surinfection étaient majeurs, mais aussi que les manifestations en étaient parfois difficiles à isoler d'une pathologie complexe et de gravité extrême.

Pour nous permettre de juger valablement le pouvoir antibiotique de la FOSFOMYCINE, celle-ci a été prescrite essentiellement en monothérapie ; l'association éventuelle à d'autres antibiotiques a d'ailleurs fait partie des critères -exigeants- selon lesquels un certain nombre d'observations ont été considérées comme ininterprétables cliniquement et/ou bactériologiquement.

Dans ces conditions, volontairement sévères, d'expertise, l'efficacité de la FOSFOMYCINE nous a paru prouvée :

- essentiellement dans les infections urinaires avec disparition presque constante des germes initiaux, mais avec apparition presque inévitable d'une flore de remplacement chez ces sujets soumis à des réinfestations (*Providencia stuartii*).
- Dans les infections broncho-pulmonaires, nos contrôles bactériologiques ont été moins réguliers et précis, et nous pensons d'ailleurs qu'il n'y a guère dans ce domaine de preuve bactériologique précise de l'action d'un antibiotique. Toutefois, la FOSFOMYCINE nous paraît inactive sur la majorité

des *Pseudomonas aeruginosa*. Cette espèce est d'ailleurs présente dans la flore de remplacement où prédomine aussi *Acinetobacter calcoaceticus*.

- Dans les bactériémies et septicémies : les résultats bactériologiques sont indiscutables.
- La comparaison des résultats obtenus dans les deux modes d'administration de l'antibiotique ne montre pas de différence notable, sauf en ce qui concerne le traitement des états polyinfectés et bactériémiques qui paraît plus efficace lorsque l'on utilise la voie intraveineuse.

En pratique, nous pensons pouvoir conseiller l'emploi de la FOSFO-MYCINE à la posologie journalière moyenne de :

- . 4 X 2 g pour la voie intraveineuse et de
- . 2 X 2 g pour la voie intramusculaire, (ou 3 X 2 g si l'on tient compte des données pharmacocinétiques).

Elle peut être plus élevée (12, 18 et même 32 g/jour dans cet essai) dans les cas les plus graves. L'injection dans les tubulures de perfusion de gros troncs veineux, 3 ou 4 fois par jour, nous a paru être une bonne méthode.

L'indication peut en être posée dans toutes les infections à germes sensibles et même pour des CMI atteignant 25 ou 50 mcg/ml étant donné la très bonne diffusibilité du produit.

L'analyse des observations n'a pas fait apparaître de contre-indications à l'emploi de la FOSFOMYCINE qui fut bien tolérée, aussi bien au point de vue clinique que biologique. Il faut savoir tenir compte, pour éviter des déséquilibres, de l'apport de 14 mcg de sodium par gramme de FOSFOMYCINE. En dehors de celà, aucune précaution particulière ne paraît devoir être prise pour son emploi, la tolérance rénale et hépatique semblant excellente.

Sa très bonne tolérance, sa bonne diffusibilité et son activité satisfaisante, paraissent être les caractéristiques de cet antibiotique de conception nouvelle.

TABLEAUX ANALYTIQUES DES 86 OBSERVATIONS

-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-

TABLEAU I.1

TABLEAU RECAPITULATIF

DES OBSERVATIONS - INFECTIONS URINAIRES - INTRAVEINEUSES

BS.	SEXE	AGE	CONTEXTE CLINIQUE et traitement associé éventuel	GERME RESPONSABLE et numération	CM 8222		RESULTATS		TOLERANCE	
					mg/kg/jour	Durée	Dose totale	Cliniques	Bactério	Clinique
1	F	71	Sonde à demeure (S.A.D.). GENTAMICINE (à partir de J6). Tétanos. Plaque gangréneuse. Ventilation assistée.	10 ⁷ Klebsiella pneumoniae	133	10 jours	70 gr	1	2	2
3	M	75	S.A.D. GENTAMICINE (à partir de J3). Insuffisance cardio-respiratoire (coma après chirurgie biliaire).	10 ⁷ Klebsiella pneumoniae	163	8 jours	52 gr	0	0	2
4	M	57	Insuffisance rénale. H.T.A. Artérite des membres inférieurs. Surinfection du liquide de remplissage après pneumonectomie (néo).	10 ⁴ Serratia liquefaciens	210	8 jours	84 gr	?	?	2
5	M	18	S.A.D. Quadriplégie traumatique. Ventilation assistée.	10 ⁷ Klebsiella pneumoniae	250	7 jours	82 gr	2	2	2
6	F	65	S.A.D. AMPICILLINE (J1 - J2). Coma post-traumatique. Trachéotomie. Ventilation assistée.	10 ⁷ Klebsiella pneumoniae	177	15 jours	116 gr	?	?	1
10	F	69	S.A.D. Paraplégie. Leucose lymphoïde.	10 ⁷ Escherichia coli	123	8 jours	62 gr	?	1	2
11	F	50	S.A.D. Tétanos.	10 ⁷ Klebsiella pneumoniae	190	6 jours	42 gr	2	2	0
12	M	28	Pleurésie purulente. Ventilation assistée.	10 ⁵ Klebsiella pneumoniae	129	12 jours	90 gr	2	?	2
14	F	28	Suites de septicémie (post-partum).	10 ⁷ Proteus mirabilis	166	12 jours	88 gr	?	1	2
15	F	66	S.A.D. Tétraplégie. Ventilation assistée.	10 ⁷ { Streptococcus faecalis Escherichia coli	131	10 jours	78 gr	2	2	2
17	M	17	Tétanos. Ventilation assistée.	10 ⁷ Klebsiella pneumoniae	126	7 jours	33 gr	2	2	2
21	F	50	Insuffisance respiratoire chronique. Ventilation assistée.	10 ⁷ { Serratia marcescens Pseudomonas aeruginosa Proteus morgani	186	8 jours	42 gr	?	2	?
27	F	47	Polyantibiothérapie majeure récente (septicémie à Proteus mirabilis).	10 ⁶ Klebsiella pneumoniae	119	10 jours	74 gr	1	1	2
28	M	45	S.A.D. Polyantibiothérapie majeure récente (surinfection après traumatisme et troubles respiratoires). Insuffisance rénale. TOBRAMYCINE à partir de J4.	10 ⁷ { Klebsiella pneumoniae Escherichia coli	103	6 jours	44 gr	2	2	2
34	F	42	S.A.D. ancienne. Polyttraumatisme. Trachéotomie. Ventilation assistée.	10 ⁷ Proteus mirabilis	115	7 jours	48 gr	0	1	2
35	M	46	S.A.D. enlevée depuis 7 jours. Traumatisme crânio-thoracique récent (insuffisance respiratoire aigüe).	A J1, déjà stériles.	97	8 jours	62 gr	?	?	?
7	F	68	S.A.D. Tétraplégie avec troubles respiratoires. DOXYCYCLINE J1-J3.	10 ⁷ Citrobacter	142	10 jours	78 gr	?	?	2
71			Infection urinaire récidivante après néphro-urétérectomie. Pathologie multiple et graveissime	10 ⁷ Klebsiella pneumoniae	103	5 jours	32 gr	?	1	2

/ TABLEAU I.1 / - TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS - INFECTIONS URINAIRES - INTRAVEINEUSES (Suite)

BS.	SEXE	AGE	CONTEXTE CLINIQUE et traitement associé éventuel	GERME RESPONSABLE et numération	CM 8222		RESULTATS		TOLERANCE		
					mg/kg/jour	Durée	Dose totale	Cliniques	Bactério	Clinique	Biolog
40	F	65	Insuffisance respiratoire chronique. Traumatisme crânio-thoracique récent. Ventilation assistée.	10 ⁷ { <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas</i> } PYA	114	12 jours	88 gr	1	1	2	2
41	F	63	Coma post-opératoire (perforation septale post-infarctus). Antibiothérapie récente pour surinfection pulmonaire. Escarres.	10 ⁷ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	180	6 jours	44 gr	?	1	2	?
42	F	41	Néphrite interstitielle ascendante probable. Myopathe. Ventilation assistée.	10 ⁶ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	180	7 jours	52 gr	0	0	2	2
44	M	54	S.A.D. Insuffisance respiratoire chronique. Ventilation assistée. H.T.A.	10 ⁷ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	170	7 jours	44 gr	?	2	2	2
48	M	67	S.A.D. Obésité. Insuffisance respiratoire chronique. Ventilation assistée. H.T.A. Coronarien.	10 ⁷ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	67	3 jours	22 gr	2	2	2	?
49	M	76	S.A.D. Insuffisance respiratoire chronique. Ventilation assistée.	10 ⁷ <i>Proteus mirabilis</i>	133	8 jours	64 gr	1	2	2	2
50	F	44	S.A.D. Corticoïdes (leucémie myéloïde chronique). Ventilation assistée. Escarres.	10 ⁷ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	190	11 jours	80 gr	0	0	2	2

55.				TABLEAU I.1 - TABLEAU RECAPITULATIF		DES OBSERVATIONS - INFECTIONS URINAIRES - INTRAMUSCULAIRES (Suite)									
OBS.	SEXE	AGE	CONTEXTE CLINIQUE et traitement associé éventuel	GERME RESPIRATOIRE et numération	LOCALISATION	CM 8222		RESULTATS		TOLERANCE					
						mg/kg/jour	Durée	Dose totale	Cliniques	Bactério	Clinique	Biolog			
51	F	61	Infection urinaire récidivante. Trachéotomie. Ventilation assistée.	10 ⁷ Escherichia coli	pneumoniae	86	15 jours	56 gr	2	2	2	2			
52	F	25	Sonde à demeure (S.A.D) Encéphalite avec hémiplégie. Trachéotomie. Infection récente sur cathéter.	10 ⁷ Klebsiella pneumoniae	pneumoniae	85	12 jours	48 gr	2	1	2	2			
54	F	20	S.A.D. Sous corticoïdes. Guillain-Barré. Trachéotomie. Ventilation assistée	10 ⁷ { Pseudomonas Klebsiella pneumoniae Streptococcus faecalis	peruginosa 06 pneumoniae	93	8 jours	30 gr	2	0	0	2			
55	M	18	Infection urinaire récidivante. S.A.D. Quadruplégie	10 ⁷ { Pseudomonas Klebsiella pneumoniae Streptococcus faecalis	peruginosa 011 pneumoniae	83	5 jours	18 gr	?	0	2	2			
56	M	71	Infection post-opératoire récidivante, déjà traitée par antiseptiques.	10 ⁷ { Pseudomonas Serratia marcescens	peruginosa 05 pneumoniae	33	10 jours	20 gr	?	1	2	?			
57	M	50	S.A.D. Sous corticoïdes. Paraplégie (post-Harrington). Trachéotomie. Ventilation assistée.	10 ⁶ Escherichia coli (à J-7)		80	11 jours	72 gr	?	?	2	2			
59	F	70	S.A.D. Tétanos.	10 ⁷ Klebsiella pneumoniae	pneumoniae	75	9 jours	36 gr	?	0	2	?			
64	M	20	Myopathie. Atteintement permanent.	10 ⁴ Klebsiella pneumoniae	pneumoniae	102	9 jours	30 gr	?	?	2	2			
66	F	21	Antibiothérapie majeure récente (suite de chirurgie cholécystienne) avec insuffisance rénale.	10 ⁷ Klebsiella pneumoniae	pneumoniae	70	6 jours	24 gr	1	2	2	2			
68	F	67	Infection urinaire récidivante. Etat septicémique récent à point de départ urinaire. Ventilation assistée (insuffisance respiratoire aigue).	10 ⁷ Escherichia coli	pneumoniae	52	11 jours	42 gr	?	1	2	2			
72	F	66	Maladie de Kahler. Ventilation assistée.	10 ⁶ Escherichia coli	pneumoniae	90	4 jours	14 gr	?	2	2	?			
77	M	17	S.A.D. Paraplégie flasque	10 ⁷ Klebsiella pneumoniae	pneumoniae	68	12 jours	48 gr	2	2	2	2			
78	F	72	S.A.D. Pneumopathie sur insuffisance respiratoire chronique. Diabète. Suites opératoires compliquées (méga-oesophage).	10 ⁶ { Klebsiella pneumoniae Pseudomonas aeruginosa	pneumoniae aeruginosa	64	5 jours	18 gr	2	2	2	1			
79	F	68	Insuffisance respiratoire aigue. Ventilation assistée.	10 ⁷ Pseudomonas aeruginosa	aeruginosa	68	5 jours	18 gr	1	2	2	?			
80	M	68	Urétérostomie sur rein unique. Insuffisance rénale Oesophagite (hernie hiatale). Allergie STREPTOMYCINE	10 ⁷ Klebsiella pneumoniae	pneumoniae	64	6 jours	24 gr	0	0	2	?			
85	F	48	S.A.D. Ventilation assistée (obèse, insuffisance respiratoire).	10 ⁷ Klebsiella pneumoniae	pneumoniae	60	6 jours	60 gr	1	2	2	2			
85 Bis	F	48	S.A.D. Infection récidivante, résistant à PIPRAM.	10 ⁶ Klebsiella pneumoniae	pneumoniae	27	6 jours	24 gr	?	2	2	2			
86	M	62	S.A.D. Atélectasie post-opératoire. Ventilation assistée. Hémorragies digestives. Insuffisance rénale fonctionnelle.	10 ⁷ Serratia marcescens	pneumoniae	93	7 jours	28 gr	0	1	2	2			

/ TABLEAU I.2 / - TABLEAU RECAPITULATIF DES

OBSERVATIONS - INFECTIONS BRONCHO-PULMONAIRES - INTRA VEINEUSES

OBS.	SEXE	AGE	CONTEXTE CLINIQUE et traitement associé éventuel	GERME RESPO	USABLE	CM 8222		RESULTATS			TOLERANCE	
						mg/kg/jour	Durée	Dose totale	Cliniques	Bactério	Clinique	Biolog
035.	M	29	Coma (encéphalite ?).	{ Proteus morganii Klebsiella pneumoniae	123	8 jours	56 gr	2	2	2	2	2
7	M	54	Insuffisance respiratoire aigue. Insuffisance rénale aigue + hépatite cytolytique.	{ Proteus vulgaris Staphylococcus aureus	133	3 jours	18 gr	?	2	?	?	?
8	M	68	Défaillance respiratoire sur poumon unique.	Stériles	140	5 jours	34 gr	?	?	0	2	2
13	F	56	Trachéotomie. Ventilation assistée. Tétanos. Obésité. H.T.A. Prédiabète.	{ Klebsiella pneumoniae Proteus morganii Pseudomonas aeruginosa	115	7 jours	50 gr	2	0	1	2	2
18	M	64	Coma avec troubles respiratoires post-opératoires. (Endartériectomie carotidienne).	Escherichia coli	142	4 jours	32 gr	?	?	2	?	?
19	M	75	Insuffisance respiratoire chronique décompensée. (Traumatisme thoracique). Obésité.	{ Providencia stuartii Proteus mirabilis	88	19 jours	138 gr	0	?	2	2	2
22	M	26	Pneumopathie aigue.	Streptococcus pneumoniae	135	4 jours	22 gr	2	2	2	?	?
24	M	51	Insuffisance respiratoire chronique décompensée. Prédelirium. Allergie (PENICILLINE).	Providencia stuartii	93	9 jours	66 gr	1	?	1	1	1
26	F	40	Ecat de mal asthmatique. Corticoïdes. Allergie ancienne.	Streptococcus α	140	8 jours	62 gr	2	?	2	2	2
29	M	36	Surinfection sur insuffisance respiratoire chronique décompensée. Ventilation assistée. Traumatisme crâno-thoracique majeur, splénectomie, antibiothérapie récente.	Pseudomonas aeruginosa 06	90	10 jours	66 gr	1	0	2	2	2
30	M	40	Insuffisance respiratoire chronique. Ventilation assistée. I.V.D. + encéphalopathie respiratoire.	Streptococcus α	133	11 jours	84 gr	?	?	2	2	2
32	M	35	Embolie pulmonaire après thrombectomie iliaque gauche.	Streptococcus α	133	6 jours	38 gr	?	?	2	2	2
43	M	67	Insuffisance respiratoire chronique décompensée. Ventilation assistée. H.T.A. Poussée ictérique.	Secretions bronchiques : Klebsiella pneumoniae Urines : 10 ⁴ Klebsiella pneumoniae	117	7 jours	54 gr	1	1	2	?	?

TABEAU I.2 - TABEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS - INFECTIONS BRONCHO-PULMONAIRES - INTRAMUSCULAIRES (suite)

OBS.	SEXE	AGE	CONTEXTE CLINIQUE et traitement associé éventuel	GERME RESPO	NSABLE	CM 8222		RESULTATS			TOLERANCE	
						mg/kg/jour	Durée	Dose totale	Cliniques	Bactério	Clinique	Biolog
53	F	67	Insuffisance cardio-respiratoire. Obésité.	Acinetobacter calc	oaceticus	46	12 jours	44 gr	2	2	2	2
60	M	67	Coeur pulmonaire chronique. Corticoïdes.	Klebsiella pneumon	iae	76	9 jours	34 gr	1	0	2	?
62	F	64	Insuffisance respiratoire chronique décompensée.	Proteus mirabilis		67	12 jours	48 gr	1	0	2	2
63	M	53	Insuffisance respiratoire chronique décompensée. Trachéotomie.	Pseudomonas aerugi nosa 011 Proteus mirabilis		74	9 jours	36 gr	2	0	2	2
65	M	49	Sténose trachéale. Corticoïdes.	?		66	12 jours	46 gr	1	?	2	2
67	M	68	Insuffisance respiratoire chronique décompensée.	Pseudomonas aeruginosa 06		70	6 jours	24 gr	0	?	2	2
69	M	58	Insuffisance respiratoire chronique.	?		61	9 jours	36 gr	1	?	2	2
71	M	64	Insuffisance respiratoire chronique décompensée.	Streptocoque		72	7 jours	28 gr	0	0	2	2
73	M	75	Insuffisance respiratoire chronique décompensée. Obésité.	Flore banale		57	4 jours	16 gr	0	0	2	2
74	M	66	Insuffisance cardio-rénale.	Streptocoque D		58	10 jours	40 gr	?	?	2	2
75	F	45	Sclérose en plaques. Ventilation assistée après lobectomie thyroïdienne.	Streptocoque		100	8 jours	30 gr	1	1	2	2
76	M	46	Insuffisance respiratoire chronique décompensée. Epanchement pleural. Ethylisme. Obésité.	?		45	8 jours	32 gr	?	?	2	1
81	M	24	Scoliose. Réintervention de HARRINGTON mal supportée.	Staphylococcus aureus		?	7 jours	28 gr	2	2	2	2
82	M	68	Insuffisance respiratoire chronique décompensée. Pancréatite chronique.	Pseudomonas aeruginosa 011		88	11 jours	42 gr	2	0	2	2

OBS.	SEXE	AGE	CONTEXTE CLINIQUE et traitement associé éventuel	GERME RESPONSABLE et numération	CM 8222	RESULTATS			TOLERANCE			
						mg/kg/jour	Durée	Dose totale	Cliniques	Bactério	Clinique	Biolog
9	M	50	Etat infectieux persistant, malgré polyantibiothérapie, après chirurgie osseuse itérative. Obésité. Embolie pulmonaire récente.	Pas de prélèvement osseux	84	27 jours	162 gr	2	?	2	2	
16	M	28	Episode hyperthermique sur hépatite aggravée. DOXYCYCLINE à partir de J11.	Hémoculture : (1) Levinea	133	15 jours	120 gr	?	?	2	2	
20	F	24	Pyométrite post-césarienne (avec choc hémorragique), malgré PENICILLINE.	Non isolé	142	17 jours	75 gr	?	?	2	2	
23	M	67	Pneumopathie avec clochers fébriles, malgré PENCILLINE. Insuffisance respiratoire chronique. Ventilation assistée. Insuffisance rénale.	Hémoculture : (1) Serratia marcescens	95	8 jours	56 gr	0	1	1	?	
25	M	56	Tableau septicémique. Paraplégie post-traumatique. Escarres. Infections urinaires à répétition.	Hémocultures (4) : Escherichia coli	106	9 jours	58 gr	2	2	2	2	
31	M	20	Etat septicémique déjà traité. TORAMYCINE (225 puis 150 mg/jour).	Hémocultures : Staphylococcus aureus déjà stériles	153	22 jours	164 gr	?	?	2	2	
33	M	48	Péritonite et septicémie après intervention pour pancréatite aigue hémorragique + cholécystectomie, après traumatisme thoracique.	Hémocultures : Escherichia coli (2) Klebsiella pneumoniae (1)	115	8 jours	56 gr	1	2	2	2	
36	M	68	Tableau bactériémique chez un polytraumatisé, révélateur d'une cholécystite gangréneuse.	Hémocultures : Escherichia coli, déjà stériles: se repositiveront après arrêt.	108	9 jours	60 gr	1	2	2	2	
38	F	69	Bactériémie malgré polyantibiothérapie après chirurgie vasculaire compliquée de plébite et coeur pulmonaire aigu.	Hémoculture : (1) Streptococcus faecalis	187	12 jours	130 gr	1	2	1	2	
45	M	66	Tableau septicémique avec infection urinaire surajoutée. Défaillance cardio-rénale. Hépatite aigue.	Hémoculture et uréloculture : Salmonella typhi - para B Urines : 10 ⁷ Escherichia coli	193	11 jours	106 gr	?	2	1	2	
46	M	61	Choc septique après pneumonectomie (néo) : détresse respiratoire + anurie. Ventilation assistée. ACIDE NALIXIDIQUE, 4 gr/jour.	Hémoculture : (1) Streptococcus D Secretions bronchiques et péritoine : Klebsiella pneumoniae Urines : 10 ⁷ Escherichia coli	?	5 jours	40 gr	?	?	2	?	
47	F	45	Tableau bactériémique révélateur d'un néo du colon. GENTAMYCINE, 240 mg/jour.	(1) Hémoculture (soins traitement) Escherichia coli	123	10 jours	74 gr	?	?	2	2	

Entre parenthèses () est indiqué le nombre d'hémocultures positives.

OBS.	SEXE	AGE	CONTEXTE CLINIQUE et traitement associé éventuel	GERME RESPONSABLE et numération	CM 8222			RESULTATS			TOLERANCE		
					mg/kg/jour	Durée	Dose totale	Cliniques	Bactério	Clinique	Biolog		
70	M	57	Plaie osseuse chirurgicale (à l'origine d'un tétanos), surinfectée malgré PENICILLINE.	Non identifiés	108	5 jours	20 gr	2	?	2	?		
58	M	65	Septicémie (3 hémocultures positives) malgré antibiothérapie majeure + infection urinaire. Ventilation assistée (Insuffisance respiratoire chronique.)	Hémocultures : Staphylococcus aureus Urines : Staphylococcus aureus Escherichia coli Acinetobacter calcoaceticus Proteus mirabilis	71	18 jours	70 gr	2	2	1	2		
61	M	72	Etat poly-infecté (cathéter + urines + broncho-pulmonaire) Tétanos. Ventilation assistée.	Hémocultures : Providencia stuartii	75	5 jours	20 gr	0	0	2	2		
83	M	44	Septicémie (2 hémocultures positives) après lym-phangite (cathéter) + infection urinaire. Ethylisme. Ventilation assistée.	Hémocultures : Staphylococcus aureus Urines : Escherichia coli	127	7 jours	38 gr	2	2	2	2		
84	M	74	Insuffisance respiratoire chronique. Ventilation assistée.	Hémocultures : Corynebacteriae ?	72	5 jours	20 gr	?	?	2	2		

ETUDE DE LA SENSIBILITE IN VITRO A LA FOSFOMYCINE

DES GERMES ISOLEES A L'HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE

(de Janvier 1976 à Mai 1977)

-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-

L'étude et les tableaux qui suivent analysent la sensibilité de différents germes couramment isolés à l'Hôpital de la Croix-Rousse, vis-à-vis de la FOSFOMYCINE.

Cette étude a été menée d'une part avant l'introduction de la FOSFOMYCINE en thérapeutique (en Février 1976), d'autre part après celle-ci et tout au long de son utilisation, restreinte au service de soins intensifs du Professeur BERTOYE.

Enfin, au cours de cette utilisation thérapeutique de l'antibiotique, nous avons étudié parallèlement et distinctement la sensibilité (*) des germes isolés dans le service prescripteur et celle des germes isolés dans les autres services de l'Hôpital n'employant pas ce médicament, à partir de Novembre 1976.

Cela pour déterminer l'influence de l'usage habituel de la FOSFOMYCINE sur l'évolution de la sensibilité des souches bactériennes.

Par ailleurs, une étude systématique de la sensibilité des Pseudomonas à la FOSFOMYCINE a été entreprise du fait de la fréquence particulière de ces germes dans le service prescripteur et devant la discordance entre les publications des auteurs espagnols et les résultats préliminaires obtenus en France.

Nous étudierons successivement :

- La sensibilité à la FOSFOMYCINE (et son évolution) de 2186 souches bactériennes isolées pendant la période d'essai.
- L'existence, ou non, de sensibilités croisées entre la FOSFOMYCINE et d'autres antibiotiques.
- Le degré de corrélation entre les valeurs des surfaces d'inhibition et de la CMI pour un même germe.
- Certaines caractéristiques propres aux Pseudomonas vis-à-vis de la FOSFOMYCINE.

(*) La méthode utilisée a été dans tous les cas celle des disques d'inhibition, et, pour la plupart des germes provenant de malades traités par la FOSFOMYCINE, l'étude de la CMI.

1. ETUDE DE LA RESISTANCE IN VITRO DE 2186 SOUCHES BACTERIENNES A LA FOSFOMYCINE

2186 souches bactériennes isolées de malades traités ou non par la FOSFOMYCINE ont été testées par la méthode des disques vis-à-vis de la FOSFOMYCINE en 15 mois (Janvier 1976 à Mai 1977). Pour certaines raisons matérielles, cette étude n'a pu être menée de façon régulière et constante expliquant que le nombre de germes étudiés d'un mois à l'autre varie dans des proportions importantes.

Plusieurs périodes ont été individualisées pour étudier l'évolution de la sensibilité des germes avec le temps :

- Janvier 1976 à Novembre 1976, où pratiquement seuls les Pseudomonas ont été étudiés,
- Novembre 1976 à Janvier 1977 } soit 2 périodes successives de 3 mois.
- Février 1977 à Avril 1977 }
- Mai 1977, date à laquelle l'étude a pris fin.

Enfin, les germes ont été étudiés séparément, selon qu'ils proviennent d'un service utilisant la FOSFOMYCINE, ou de services ne l'employant pas.

Ont été considérés comme sensibles, les germes dont le diamètre d'inhibition était < 15 mm et comme résistants tous les germes dont le diamètre d'inhibition était ≥ 15 mm (c'est-à-dire les germes résistants au sens propre du terme + les germes de sensibilité limite).

Les résultats sont reportés dans les 3 tableaux (I, II et III). Ils récapitulent successivement les données des antibiogrammes :

- I Pour l'ensemble des germes testés, soit :
1235 dans les services utilisant la FOSFOMYCINE (Janvier 1976 - Mai 1977)
951 dans les autres services (Novembre 1976 - Mai 1977)
- II Pour les 951 germes des services n'utilisant pas la FOSFOMYCINE, en 3 périodes successives
- III Pour les 1235 germes du service prescripteur, en 4 périodes successives.

1.1. ETUDE GLOBALE DE LA SENSIBILITE PAR LA METHODE DES DISQUES /

(Tableau I - Page 71 -)

De Janvier 1976 à Mai 1977, on a constaté, in vitro que la FOSFO-MYCINE était particulièrement active sur :

- Serratia, avec seulement : 3,5 % de résistants
- Escherichia coli : 3,6 %
- et sur les quelques Citrobacter isolés qui se sont toujours révélés sensibles
- Staphylococcus aureus : 12,2 %
- Enterobacter cloacae : 17 %

Les résultats sont plus limités pour :

- Proteus mirabilis : 29,5 %
- Proteus vulgaris : 40 %
- Streptococcus : 42,7 %
- Acinetobacter calcoaceticus : 52,6 %

Enfin, les résultats sont réservés pour :

- Staphylococcus épidermidis : 59,2 %
- Pseudomonas aeruginosa : 61,3 %
- Klebsiella pneumoniae : 61,6 %
- Providencia stuartii : 77,2 %
- Proteus morgani : 82,3 %

En fait, les données de l'étude in vitro sont à moduler par les résultats in vivo qui paraissent bien supérieurs (excepté pour les infections à Providencia).

Les résultats des auteurs étrangers sont difficiles à comparer, mais paraissent approchants (voir spectre de la FOSFOMYCINE, page 17), à l'exception des Pseudomonas.

1.2. COMPARAISON DE LA SENSIBILITE DES GERMES DANS LES DIFFERENTS SERVICES

(Tableau II -Page 72- et Tableau III -Page 73-) (Méthode des disques)

Elle sera faite sur la même période, de Novembre 1976 à Mai 1977, soit 8 mois, dans les différents services employant ou non la FOSFOMYCINE. Elle montre une différence significative pour 3 souches bactériennes beaucoup plus sensibles là où la FOSFOMYCINE n'a pas été prescrite :

GERMES	POURCENTAGES DE RESISTANCES	
	Dans les services utilisant la FOSFOMYCINE	Dans les autres services
Proteus mirabilis	39 %	20,5 %
Pseudomonas aeruginosa	81 %	56 %
Staphylococcus épidermidis	89,5 %	29 %

Par contre, pour la plupart des autres germes la différence ne semble pas significative. Signalons toutefois que le peu de germes testés pour certaines espèces bactériennes ne permet pas de tirer de conclusions définitives.

Les résultats sembleraient démontrer que le phénomène d'adaptation des germes à la FOSFOMYCINE est relativement limité.

1.3. EVOLUTION DANS LE TEMPS DE LA RESISTANCE (OU DE LA SENSIBILITE)

DES GERMES A LA FOSFOMYCINE

1.3.1. Evolution de la résistance dans les services n'employant pas la FOSFOMYCINE (Tableau II -Page 72 -) (Méthode des disques)

Le nombre peu important de germes étudiés rend l'interprétation délicate pour certaines espèces, mais l'étude du tableau II montre que seule la résistance des Pseudomonas aeruginosa augmente (70 à 80 %). Celle des Klebsiella n'évolue pratiquement pas (59 à 62 %).

1.3.2. Evolution de la résistance dans les services employant la FOSFOMYCINE (Tableau III -Page 73- Méthode des disques
et Tableaux IV -Pages 74, 75, 76,- CMI)

La résistance étudiée par la méthode des disques augmente de façon significative d'une période à l'autre pour :

- Klebsiella pneumoniae	:	32 %	-	59 %	-	67 %	-	80 %	-
- Pseudomonas aeruginosa	:	42,5 %	-	79 %	-	80 %	-	83 %	-

Pour les autres germes, en particulier Escherichia coli, Proteus mirabilis, Serratia, la résistance n'évolue pas. Remarquons entre autre que la sensibilité des Serratia reste totale (100 %), de Janvier 1976 à Avril 1977 (nombre de germes très limité).

On constate ainsi, pour Pseudomonas aeruginosa et Klebsiella pneumoniae au moins, une sélection progressive de germes résistants à la FOSFOMYCINE.

Cette constatation est également faite pour Klebsiella pneumoniae avec l'étude de l'évolution avec le temps de la répartition de la CMI (figure 1 -Page 82-) qui semble montrer un déplacement progressif des populations bactériennes vers des CMI élevées.

De même, l'expérimentation clinique montre pour Klebsiella pneumoniae et Pseudomonas aeruginosa une propension particulière à l'élévation de la CMI en cours de traitement (voir chapitres suivants).

Par contre, pour les autres germes étudiés en CMI (Tableaux IV - 1. 2. 3.), cette évolution est difficilement appréciable en raison du faible nombre de germes étudiés pour chaque espèce.

2. COMPARAISON ENTRE LA SENSIBILITE (OU LA RESISTANCE) A LA FOSFOMYCINE ET LA SENSIBILITE (OU LA RESISTANCE) A D'AUTRES ANTIBIOTIQUES

La sensibilité à la FOSFOMYCINE (par la méthode des disques) de 392 germes (malades traités ou non) a été comparée à la sensibilité vis-à-vis de onze autres antibiotiques :

- PENICILLINE G, AMPICILLINE, CARBENICILLINE, CEPHALOSPORINE
- GENTAMICINE
- CHLORAMPHENICOL
- COLISTINE
- TETRACYCLINE
- ACIDE NALIDIXIQUE, ACIDE PIPEMIDIQUE, ACIDE OXOLINIQUE

Aucune corrélation n'a pu être établie entre la réponse d'un germe à la FOSFOMYCINE et sa réponse à d'autres antibiotiques. Il n'y a pas de sensibilité (ou de résistance) croisée à la FOSFOMYCINE et à l'un des onze autres antibiotiques testés. Ceci peut être donné comme argument supplémentaire au fait que la FOSFOMYCINE n'appartient à aucune famille d'antibiotiques actuellement utilisés

3. COMPARAISON DES DIAMETRES D'INHIBITION ET DES CMI

La méthode de détermination du diamètre d'inhibition a été employée comparativement à celle de la mesure de la CMI pour 392 germes.*

Les résultats de la comparaison des 2 méthodes, reportés dans le tableau V -Page 77- appellent deux remarques :

- D'une façon générale, les courbes de corrélation diamètre d'inhibition-CMI par dilutions en milieu solide (appelées "courbes de concordance") sont médiocres, les écarts étant importants. Par contre, cette corrélation est bonne lorsque le germe est franchement sensible -avec une réserve pour *Klebsiella pneumoniae*- ou franchement résistant. Ce n'est que lorsque le germe est limite (c'est-à-dire modérément sensible) que l'interprétation n'est plus possible.

- Du fait de la variation des concentrations moyennes en FOSFOMYCINE selon le site d'infection, la notion de "sensibilité" des souches n'a qu'une valeur relative devant la mesure de la CMI. L'expérience prouve qu'un germe "résistant", même s'il a une CMI élevée (supérieure à 100, par exemple) peut être éliminé par un traitement de FOSFOMYCINE s'il se trouve dans un territoire où la concentration de l'antibiotique est très élevée (urines par exemple).

En conséquence, un germe ne devrait être qualifié "sensible" ou "résistant" qu'avec la connaissance de sa CMI et de son lieu d'isolement qui permettent de prévoir la concentration critique à ce niveau.

* La CMI a été le plus souvent déterminée en milieu solide (Nutrient Agar Difco) avec adjonction de 25 mcg/ml de G 6 P. Ont été testées les concentrations suivantes, en mcg/ml : 100 - 50 - 25 - 12,5 - 6,25 - 3,12 - 1,6 - 0,8 - 0,4 -.

A partir de Février 1977, la détermination de la CMI a été faite en milieu liquide (bouillon de Mueller-Hinton) enrichi en G 6 P, dans les mêmes proportions que ci-dessus. Les concentrations suivantes ont été testées : 250 - 125 - 64 - 32 - 16 - 8 - 4 - 2 - 1 - > 0,5 -.

4. ETUDE SUR LE PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Cette étude est motivée par la discordance des résultats antérieurs au sujet de l'efficacité de la FOSFOMYCINE vis-à-vis du Pseudomonas.

Nous avons étudié exclusivement par la méthode des CMI*

- d'une part 55 souches de Pseudomonas isolés avant l'introduction de la FOSFOMYCINE en thérapeutique (Janvier 1976),
- d'autre part, 525 souches de Pseudomonas isolés de Février 1976 à Juillet 1976 (236), et d'Octobre 1976 à Mai 1977 (289), c'est-à-dire tout au long de l'expérimentation clinique de la FOSFOMYCINE.

/ 4.1. SENSIBILITE DES PSEUDOMONAS AERUGINOSA AVANT L'UTILISATION DE LA /

/ FOSFOMYCINE / - Etude en CMI (Figure 2 -Page 83-)

L'étude de 55 souches de Pseudomonas aeruginosa isolés à partir de malades hospitalisés montre que la CMI varie de façon considérable, puisque les CMI des souches testées s'échelonnent entre 0,40 et 50 mcg/ml. La majorité des souches ont une CMI de 12,5 mcg, les sensibilités semblant se répartir de façon homogène et unimodale.

L'étude montre également qu'il n'y a pas de corrélation entre le sérotype et la sensibilité à la FOSFOMYCINE. Le lieu d'origine du prélèvement (urines ou sécrétions bronchiques) n'a pas non plus d'influence sur la sensibilité.

Au terme de cette étude on voit que, avant l'utilisation de la FOSFOMYCINE, la sensibilité des Pseudomonas aeruginosa à l'Hôpital de la Croix-Rousse était superposable (aussi élevée) à celle des souches étudiées par les auteurs espagnols.

* CMI critique $\leq$ 50 mcg/ml

4.2. EVOLUTION DE LA SENSIBILITE IN VITRO DES PSEUDOMONAS A LA FOSFOMYCINE /

(Figure 3 -Page 84 -)

La sensibilité des Pseudomonas chez l'ensemble des malades (traités ou non par la FOSFOMYCINE) chute très rapidement dans les premiers mois qui suivent l'introduction de la FOSFOMYCINE à l'hôpital :

- . Janvier + Février 1976 : 97 % de germes sensibles sur 76 germes
- . Mars 1976 : 71 % de germes sensibles sur 74 germes
- . Avril + Mai 1976 : 43 % de germes sensibles sur 76 germes

- . Novembre + Décembre 1976 + Janvier 1977 : 22,2 % de germes sensibles sur 104 germes
- . Février + Mars + Avril 1977 : 29,7 % de germes sensibles sur 108 germes
- . Mai 1977 : 17 % de germes sensibles sur 77 germes

Les données de Juin 1976 à Octobre 1976 ne sont malheureusement pas en nombre suffisant pour être exploitables.

La sensibilité moyenne des Pseudomonas semble donc s'être stabilisée aux alentours de 20 % après 10 mois d'utilisation de la FOSFOMYCINE.

L'analyse des courbes de répartition des Pseudomonas en fonction de leur CMI (Figures 4 et 5 -Pages 85 et 86-) montre leur déplacement progressif vers les CMI plus élevées. Cette tendance se manifeste dès les premiers mois d'utilisation de la FOSFOMYCINE.

- L'étude de la figure 4 (Page 85) montre :

- . que l'on peut individualiser globalement (pendant les 5 premiers mois d'utilisation de la FOSFOMYCINE, chez des malades traités + non traités) 3 populations de Pseudomonas selon leur CMI :
 - population très sensible ($CMI \leq 3,1$)
 - population moyennement sensible ($3,1 < CMI \leq 25$)
 - population résistante ($CMI > 25$)

. qu'il existe un glissement très net avec le temps des germes d'une population vers la population immédiatement plus résistante.

- L'étude de la figure 5 (Page 86) montre que la comparaison entre les différentes périodes tout au long des 15 mois d'utilisation de la FOSFOMYCINE est difficile étant donné la disparité des périodes et du nombre de germes et le fait que les dilutions ont pu varier (emploi à partir de Février 1977 d'une méthode en milieu liquide). Cependant, la tendance notée plus haut semble bien se confirmer.

4.3. ETUDE COMPARATIVE DE LA SENSIBILITE DES PSEUDOMONAS DANS DES

SERVICES DIFFERENTS

Le nombre restreint (48) de Pseudomonas isolés des services n'employant pas la FOSFOMYCINE ne permet pas de mener une étude comparative trimestre par trimestre. Par contre, la comparaison sur les 7 mois, de Novembre 1976 à Mai 1977, montre une différence nette de sensibilité (cf. tableaux II et III -Pages 72 et 73 -) :

81 % (sur 241 germes) de Pseudomonas résistants dans les services
utilisant la FOSFOMYCINE, contre
56 % (sur 48 germes) dans les autres services.

4.4. ETUDE DU PHENOMENE D'ELEVATION DE LA CMI DES PSEUDOMONAS IN VIVO

SOUS TRAITEMENT DE FOSFOMYCINE (Tableau VI.1 -Page 78-)

Ce phénomène a été prouvé :

- . 2 fois sur 7 dans les urines
- . 4 fois sur 13 dans les sécrétions bronchiques (dont une fois avec un écart d'une seule dilution).

Cette élévation de la CMI peut être progressive ou brutale, mais débute toujours dès les premiers jours du traitement.

ETUDE DE LA RESISTANCE DE 2186 GERMES VIS-A-VIS DE LA FOSFOMYCINE EN 15 MOIS D'UTILISATION

TABEAU I

GERMES	Services utilisant la FOSFOMYCINE			Autres services			MOYENNES GENERALES		
	Nombre total	Nombre de germes résistants *	% de germes résistants	Nombre total	Nombre de germes résistants *	% de germes résistants	Nombre total	Nombre de germes résistants *	% de germes résistants
Janvier 1976 à Mai 1977									
Acinetobacter calcoaceticus	46	24	52,1 %	11	6	54,5 %	57	30	52,6 %
Escherichia coli	78	7	8,9 %	282	6	2 %	360	13	3,6 %
Klebsiella pneumoniae	192	121	63 %	100	59	59 %	292	180	61,6 %
Enterobacter (cloacae + hafniae)	6	0	0 %	37	7	19,5 %	43	7	16,2 %
Proteus mirabilis	64	25	39 %	68	14	20,5 %	132	39	29,5 %
Proteus morgani	20	17	85 %	14	11	78,5 %	34	28	82,3 %
Proteus vulgaris	18	10	55,5 %	7	0	0 %	25	10	40 %
Providencia stuartii	145	128	88,2 %	13	11	84,5 %	158	139	77,2 %
Pseudomonas aeruginosa	477	295	61,8 %	48	27	56 %	525	322	61,3 %
Serratia	18	0	0 %	10	1	10 %	28	1	3,5 %
Staphylococcus aureus	61	9	14,7 %	86	9	10,5 %	147	18	12,2 %
Staphylococcus épidermidis	38	34	89,4 %	38	11	29 %	76	45	59,2 %
Streptococcus faecalis				195	93	47,5 %			
Streptococcus β hémolytique	68	26	38,2 %	17	3	17,5 %	302	129	42,7 %
Streptococcus α hémolytique				22	7	32 %			
Citrobacter	4	0	0 %	3	0		7	0	0 %
TOTAL	1235	696	56,4 %	951	265	27,8 %	2186	961	44 %

La méthode employée pour la détermination de la sensibilité a été celle de la mesure du diamètre d'inhibition

* Tous les germes trouvés "limites" sont considérés comme "résistants"

TABEAU II

ETUDE DE LA RESISTANCE DES GERMES ISOLES A L'HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE DE SERVICES N'UTILISANT PAS LA PHOSFOMYCINE

GERMES	Novembre + Décembre 1976 + Janvier 1977			Février + Mars + Avril 1977			Mai 1977			Moyennes de Novembre 1976 à Mai 1977		
	Nombre : total	Nombre de germes résistants *	% de germes résistants	Nombre : total	Nombre de germes résistants *	% de germes résistants	Nombre : total	Nombre de germes résistants *	% de germes résistants	Nombre : total	Nombre de germes résistants *	% de germes résistants
Acinetobacter calcoaceticus	5	3		5	2		1	1		11	6	54,5 %
Escherichia coli	69	1	1,5 %	131	2	2 %	82	3	3,5 %	282	6	2 %
Klebsiella pneumoniae	32	19	59 %	34	19	56 %	34	21	62 %	100	59	59 %
Enterobacter cloacae				19	1		17	6		36	7	19,5 %
Enterobacter hafniae				1	0					1	0	
Proteus mirabilis	19	5		26	6	24 %	23	3	17 %	68	14	20,5 %
Proteus morgani	4	2		6	5		4	4		14	11	78,5 %
Proteus vulgaris	5	0		2	0					7	0	
Providencia stuartii	3	3		5	3		5	5		13	11	84,5 %
Pseudomonas aeruginosa	10	7	70 %	28	12	42 %	10	8	80 %	48	27	56 %
Serratia	5	0		3	0		2	1		10	1	10 %
Staphylococcus aureus	6	0		52	6	12 %	28	3	11 %	86	9	10,5 %
Staphylococcus epidermidis				21	5	24 %	17	6		38	11	29 %
Streptococcus faecalis	37	22	59 %	107	44	42 %	51	27	53 %	195	93	47,5 %
Streptococcus β hémolytique				15	2		2	1		17	3	17,5 %
Streptococcus α hémolytique				15	6		7	1		22	7	32 %
Citrobacter				3	0					3	0	
-TOTAL	195	62	31,7 %	473	113	23,8 %	283	90	31,8 %	951	265	27,8 %

La méthode employée pour la détermination de la sensibilité a été celle de la mesure du diamètre d'inhibition

TABLEAU III

GERMES ISOLES A L'HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE PENDANT L'UTILISATION DE LA FOSFOMYCINE - Service du Professeur BERTOYE

GERMES	Janvier à Novembre 1976		Novembre 1976 + Décembre 1976 + Janvier 1977		Février + Mars 1977 + Avril 1977		Mai 1977		MOYENNES de Janv. 1976 à Mai 1977		MOYENNES de Nov. 1976 à Mai 1977	
	Nbre : total	Nbre : germes résist.	Nbre : total	Nbre : germes résist.	Nbre : total	Nbre : germes résist.	Nbre : total	Nbre : germes résist.	Nbre : total	Nbre : germes résist.	Nbre : total	Nbre : germes résist.
Acinetobacter calcoaceticus	8	7	18	1	13	9	7	7	46	24	38	17
Escherichia coli	12	4	26	1	29	2	11	0	78	7	66	3
Klebsiella pneumoniae	52	17	62	37	43	29	35	28	192	121	140	94
Enterobacter cloacae	1				2	0	2	0	5	0	4	0
Enterobacter hafniae							1	0	1	0	1	0
Proteus mirabilis	5	2	23	13	17	7	19	3	64	25	59	23
Proteus morganii			13	10	4	4	3		20	17	20	17
Proteus vulgaris	7	3	7	4	4	3			18	10	11	8
Providencia stuartii	25	22	53	42	40	38	27	26	145	128	120	106
Pseudomonas aeruginosa	236	101	94	74	80	64	67	56	477	295	241	195
Serratia	3	0	9	0	2	0	4	0	18	0	15	0
Staphylococcus aureus	9	2	11	2	23	3	18	2	61	9	52	7
Staphylococcus epidermidis									38	34	38	34
Streptococcus faecalis			17				5	4			42	24
Streptococcus β hémolytique	24	1			15	10	10	5	68	26	0	0
Streptococcus α hémolytique							2	1			2	1
Citrobacter	1	0			3	0			4	0	3	0
- TOTAL	383	159	333	193	308	199	211	135	1235	696	852	529
		41,5 %		57,9 %		64,6 %		63,9 %		56,4 %		62 %

La méthode employée pour la détermination de la sensibilité a été celle de la mesure du diamètre d'inhibition

* Tous les germes trouvés "limites" sont considérés comme "résistants"

TABLEAU V

ETUDE DE LA CORRELATION ENTRE DIAMETRE D'INHIBITION ET CMI
SUR 392 GERMES ISOLÉS DE MALADES TRAITÉS OU NON PAR LA FOSFOMYCINE

La CMI critique choisie est : 50 mcg/ml

GERMES	Nombre total	Nombre de germes SENSIBLES (disques)		Nombre de germes RESISTANTS (disques)		Nombre de germes LIMITES (disques)		
		Concordance avec CMI	Discordance avec CMI	Concordance avec CMI	Discordance avec CMI	CMI basse ≤ 25	CMI limite 50	CMI élevée ≥ 100
Pseudomonas aeruginosa	250	146		51		53		
		142	4	45	6	36	7	10
Klebsiella pneumoniae	51	34		14		3		
		21	13	14	0			3
Providencia stuartii	24	3		20		1		
		3		20				1
Streptococcus	23	22				1		
		22				1		
Escherichia coli	12	8		4		0		
		8		3	1			
Staphylococcus doré	9	7		1		1		
		7		1		1		
Acinetobacter calcoaceticus	8	1		6		1		
			1	5	1			1
Proteus mirabilis	5	3		2				
		3		2				
Proteus vulgaris	7	4		1		2		
		3	1	1				2
Serratia	3	3						
		3						
	392							

TABLEAU VI.1

EVOLUTION DE 20 PSEUDOMONAS AERUGINOSA
ISOLES DES LE DEBUT DU TRAITEMENT PAR LA FOSFOMYCINE

PSEUDOMONAS		ORIGINE	AVANT	J 1	J 2	J 3	J 4	J 5	J 6	J 7	J 8	J 9	J 10		JF	Observ.
Voie	Typage		FOSFO..													
IV		Bronches		12,5				12,5								P
IV		Bronches		8			32				64	+			250	P
IV	P 011	Bronches		100		> 100	> 100			> 100	> 100					P
IV		Bronches		+											+	P
IV		Bronches	< 0,79												0	D
IV	P 011	Bronches		> 100						> 100			> 100		> 100	P
IV	P PMA	Bronches	25					> 100								P
IV	P PMA	Bronches		8		16	16				0					D
IM	P 010	Bronches		25										0	25	P
IM	P 011	Bronches		50											0	D
IM	P 011	Bronches	+		0	+									+	P
IM	P 06	Bronches		+											+	P
IM	P 011	Bronches		+			3,15		> 100						> 100	P
IV	P PMA	Urines	6,25		0											D
IM		Urines		50	50	50	50								> 1000	P
IM	P 011	Urines	+		50	> 1000		+						+		P
IM	P 05	Urines	+				+				0					D
IM		Urines		+	32	0										D
IM		Urines			16										0	D
IM		Urines			250										0	D

D = Disparition sous traitement
P = Persistance du germe malgré le traitement, à l'arrêt de celui-ci
+ = Germe présent, mais CMI non étudiée
0 = Germe ayant disparu

EVOLUTION DE LA CMI OU DE LA PRESENCE (lorsque la CMI n'a pas été déterminée)

de 39 KLEBSIELLA PNEUMONIAE présents dès le début du traitement par la FOSFOMYCINE

79.

KLEBSIELLA PNEUMONIAE

VOIE	ORIGINE	AVANT FOSFO	J 1	J 2	J 3	J 4	J 5	J 6	J 7	J 8	J 9	J 10		» JF	Observ.
IM	Urines	50		50	0										D
IM	Urines		100	50	50	> 100								0	D
IM	Urines	50	0												D
IM	Urines	+	100				> 100				+				P
IM	Urines	+	+		0										D
IM	Urines	> 100		> 100		0									D
IM	Urines	> 100	> 100	> 100	> 100		0								D
IM	Urines	125	+	250	250									0	D
IM	Urines	+	125											250	P
IM	Urines	100		0											D
IM	Urines	> 100			0										D
IM	Urines		+											+	P
IV	Urines		31				0								D
IV	Urines	31			0	250	0								D
IV	Urines	3,15				100	> 100								P
IV	Urines	6,25	6,25	50	0										D
IV	Urines	6,25	3,15	0											D
IV	Urines		1,5	+		0									D
IV	Urines		50	+	0										D
IV	Urines	50		0											D
IV	Urines	+	+	0											D
IV	Urines	> 100	+		+		0								D
IV	Urines	+	+	+		0									D
IV	Urines		> 100								0				D
IV	Urines	50		0											D
IV	Urines	16	16		16									0	D
IV	Urines	31			0	250								250	P
IM	Bronches		50										50	50	P
IM	Bronches		3,15			+									P
IM	Bronches	+		> 100	0										D
IV	Bronches		+	+		+			0						D
IV	Bronches	+	+				+								P
IV	Bronches		16				0								D
IV	Bronches		8		8									8	P
IV	Bronches	31					0								D
IV	Bronches		6,25											0	D
IV	Bronches	+						50		100			0		D
IV	Bronches	+				0									D
IV	Hémocult.		+	0		+								0	D

D = Disparition sous traitement

P = Persistance du germe malgré le traitement, à l'arrêt de celui-ci

+ = Germe présent, mais CMI non étudié

0 = Germe ayant disparu

ESCHERICHIA COLI

VOIE	ORIGINE	AVANT FOSFO.	J 1	J 2	J 3	J 4	J 5	J 6	J 7	J 8	J 9	J 10		» JF	Observ.
IV	Urines	+	+	0	0			0							D
IV	Urines	+		0											D
IV	Urines	1,5		1,5		0									D
IV	Urines		0,5		0										D
IM	Urines		12,5	0											D
IM	Urines	> 100	+			0		0							D
IM	Urines	6,25			0	0									D
IM	Urines		+											0	D
IV	Bronches		+	+		0									D
IV	Hémocult.	.12	+		0										D

PROTEUS MIRABILIS

IV	Urines	+		> 100	> 100	0									D
IV	Urines	< 0,25		0											D
IV	Urines	31		0											D
IV	Bronches	16		0											D
IV	Bronches		+				0								D
IM	Bronches		+			+			+	+		+			P

PROTEUS VULGARIS

IV	Bronches		0,78					0							D
IV	Bronches		0,78											> 100	P
IV	Bronches		0,5											0	D

PROTEUS MORGANI

IV	Bronches		+	+		+		0							D
IV	Bronches		+				0								D

PROVIDENCIA STUARTII

IV	Bronches	> 250		> 250										> 250	P
IV	Bronches		+				+			+	0				D
IM	Bronches	+			+									+	P
IM	Bronches	+			+										P
IM	Urines				> 100		> 100							> 100	P
IM	Hémocult.		+	+	+										P

D = Disparition sous traitement

P = Persistance du germe malgré le traitement, à l'arrêt de celui-ci

+ = Germe présent, mais CMI non étudiée

0 = Germe ayant disparu

.../...

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

VOIE	ORIGINE	AVANT FOSFO	J 1	J 2	J 3	J 4	J 5	J 6	J 7	J 8	J 9	J 10		JF	Observ.
IV	Bronches		62		0										D
IV	Bronches		12,5											0	D
IM	Bronches		+			0									D
IM	Bronches		0,5											0	D
IM	Bronches		+				0								D

STREPTOCOCCUS

IV	Urines	+		50						0					D
IV	Bronches		25											0	D
IV	Bronches		+										0		D
IV	Hémocult.		62		0								0		D
IV	Hémocult.	+	+		0										D
IM	Urines		+					0							D
IM	Urines		+			0									D

SERRATIA

IV	Urines	+			+		0								D
IV	Urines	+			0										D
IM	Urines	+				+				0					D
IM	Urines		12,5											0	D

CITROBACTER

IV	Urines	< 0,78				0									D
IM	Bronches		12,5										0		D

D = Disparition sous traitement

P = Persistance du germe malgré le traitement, à l'arrêt de celui-ci

+ = Germe présent, mais CMI non étudiée

0 = Germe ayant disparu

FIGURE 1

EVOLUTION DE LA REPARTITION SELON LEUR CMI DES KLEBSIELLA PNEUMONIAE (malades traités)

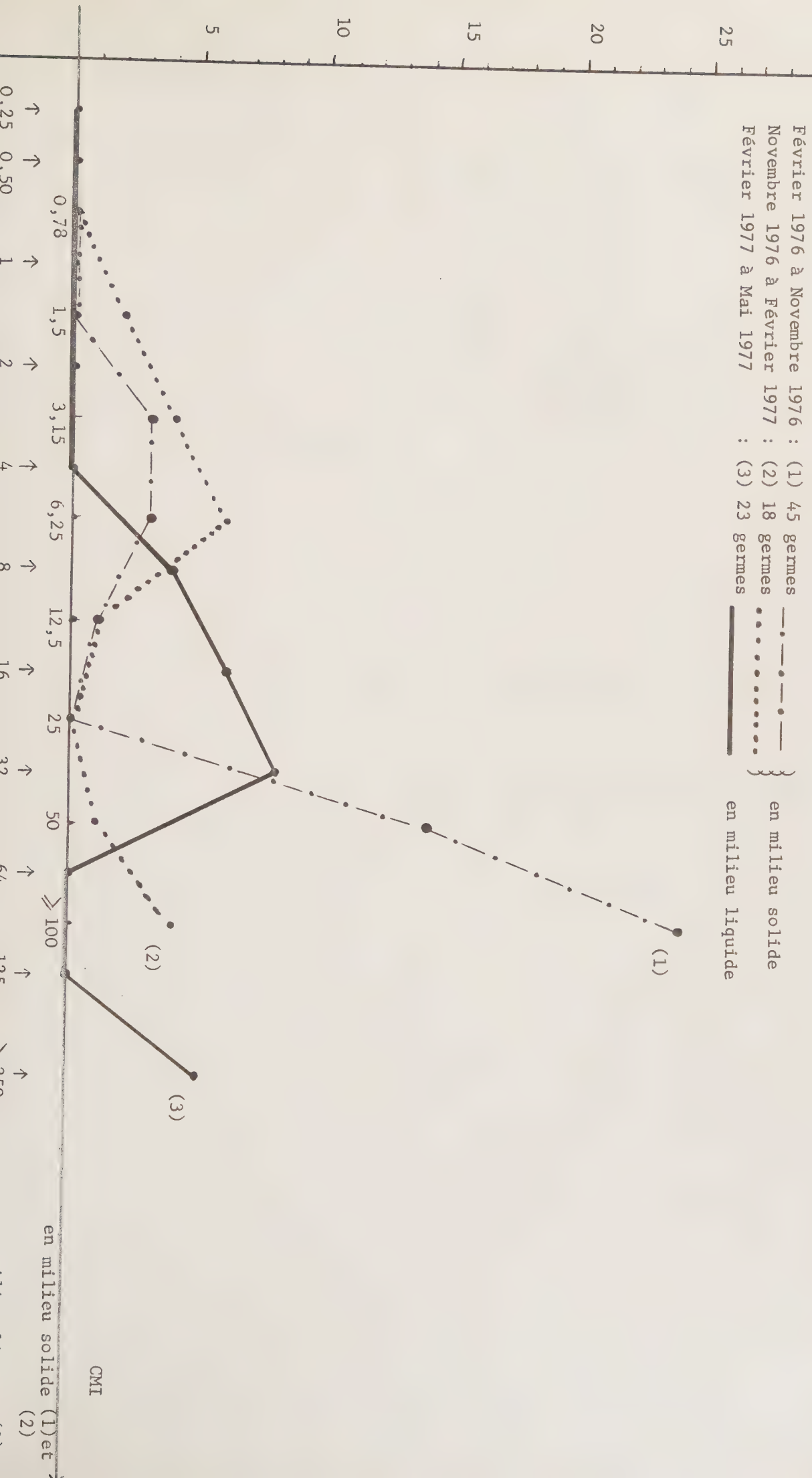


FIGURE 2

Répartition selon leur CMI
de 55 souches sérotypées
de PSEUDOMONAS AERUGINOSA
isolés de malades non traités
par la FOSFOMYCINE
avant l'introduction de celle-ci
à l'Hôpital de la Croix-Rousse

83.

30

20

10

PSEUDOMONAS

(Croix Rousse - Pr VINCENT)

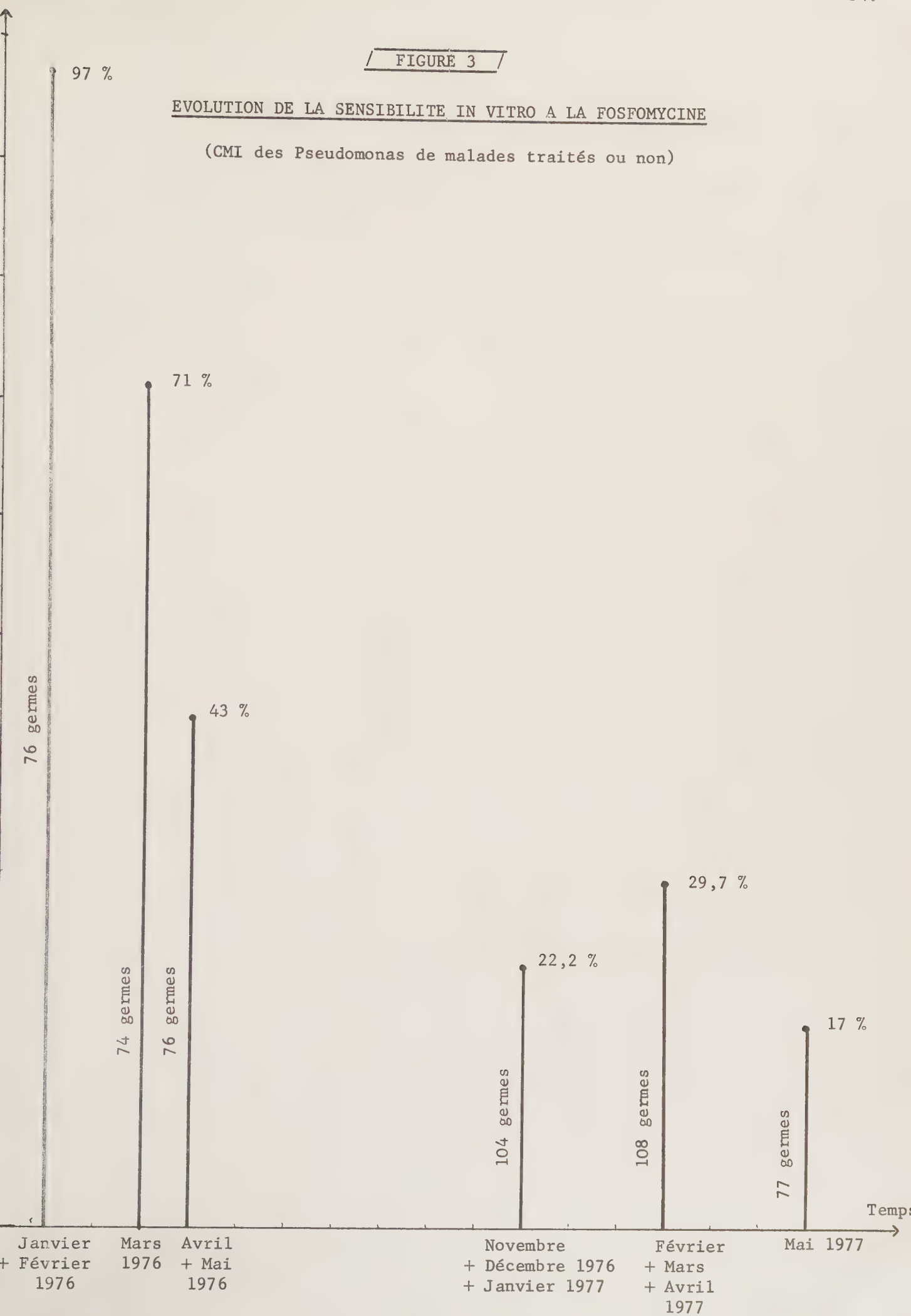
55 souches sérotypées
malades non traités au CM 8222

Sérotypes : P 11 P 12 PMA X
P 6 P 10 PMB V
P 5 P 3 P 2 V
P 1

FIGURE 3

EVOLUTION DE LA SENSIBILITE IN VITRO A LA FOSFOMYCINE

(CMI des Pseudomonas de malades traités ou non)



/ FIGURE 4 /

EVOLUTION DE LA REPARTITION SELON LEUR CMI DES PSEUDOMONAS
PENDANT LES 5 PREMIERS MOIS D'UTILISATION DE LA FOSFOMYCINE

(Janvier à Mai 1976) (Malades traités et non traités)

Janvier + Février 1976 : (1) 76 germes
 Mars 1976 : (2) 74 germes
 Avril + Mai 1976 : (3) 76 germes

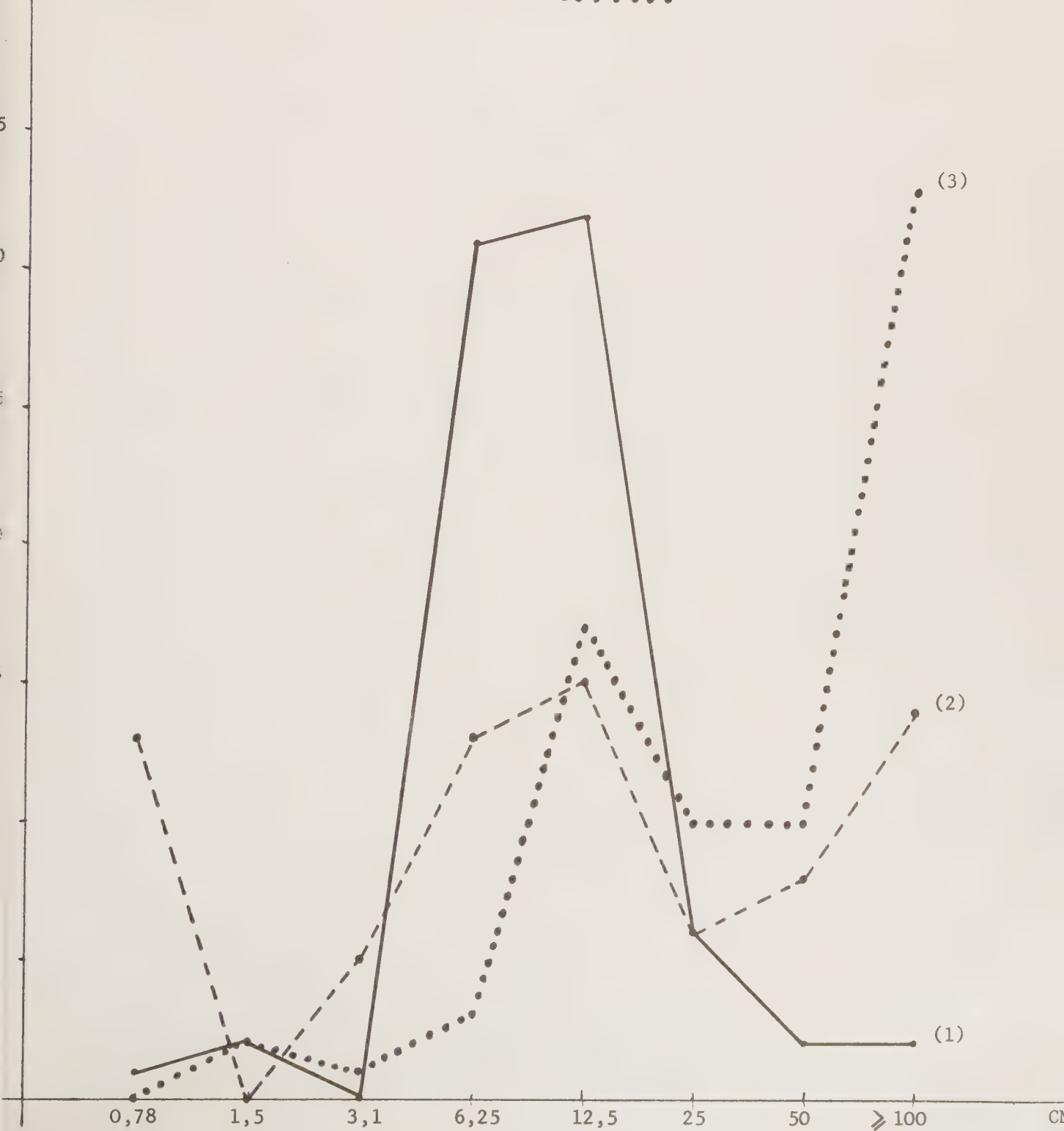
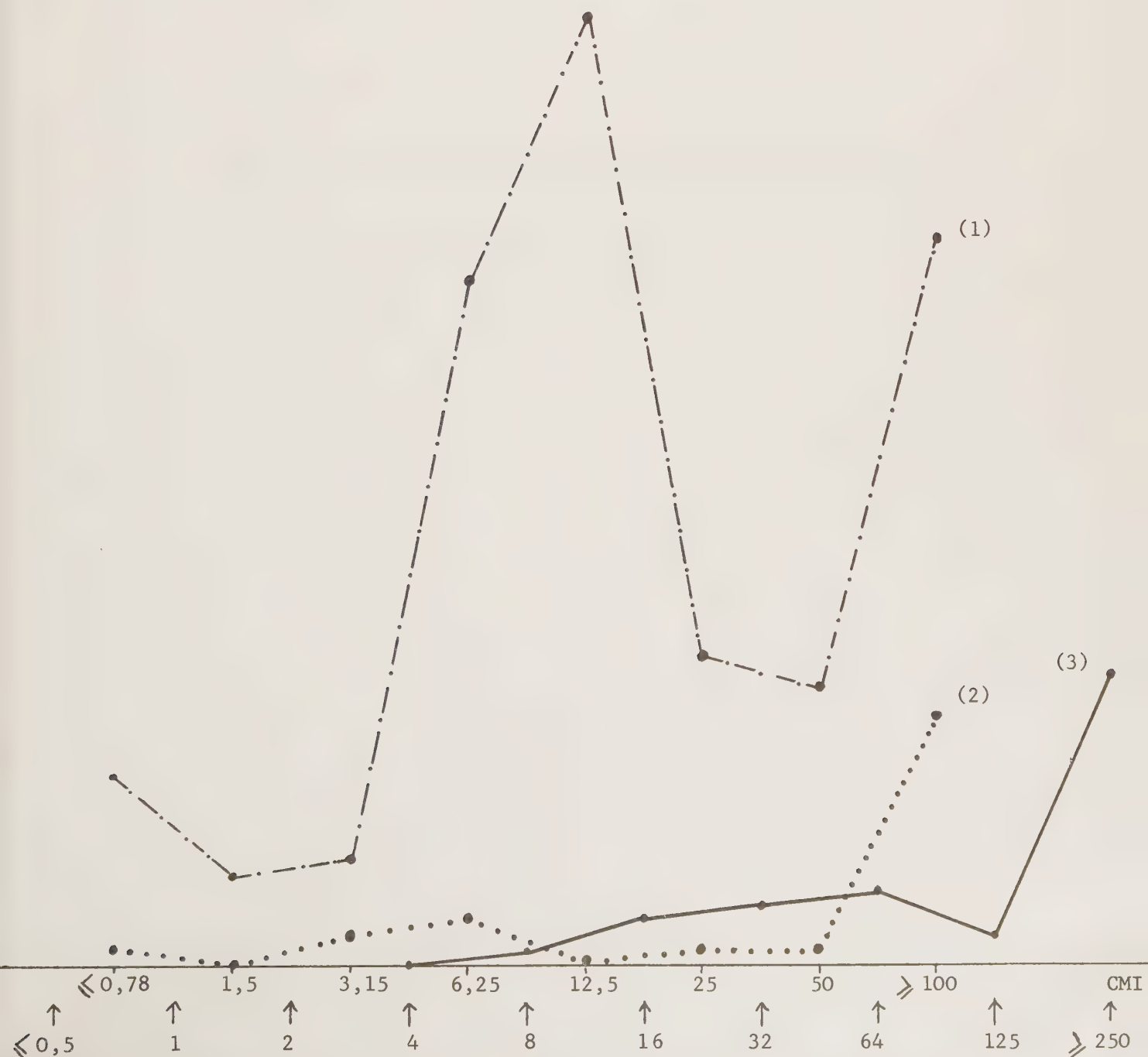


FIGURE 5

EVOLUTION DE LA REPARTITION SELON LEUR CMI DES PSEUDOMONAS

PENDANT LES 15 MOIS D'EMPLOI DE LA FOSFOMYCINE

Février à Novembre 1976 (non compris) : (1) 228 Germes - Malades traités + non traités
 Novembre 1976 à Février 1977 (non compris) : (2) 25 Germes - Malades traités
 Février à Mai 1977 (compris) : (3) 35 Germes - Malades traités



RESULTATS BACTERIOLOGIQUES DE L'EXPERIMENTATION CLINIQUE

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

1. ETUDE DE L'EVOLUTION DE LA CMI DE DIFFERENTS GERMES

CHEZ LES MALADES TRAITES PAR FOSFOMYCINE

Nous avons étudié (Tableaux VI (1.2.3.) -Pages 78, 79, 80-) l'évolution de la sensibilité (chaque fois que la CMI a pu être mesurée), ou seulement le devenir du germe sous traitement (lorsque la CMI n'était pas mesurée), lorsque celui-ci était présent dès le début du traitement par la FOSFOMYCINE (ou même avant).

Sont écartés de l'étude les germes apparaissant au cours du traitement (soit par sélection, soit par surinfection) qui feront l'objet d'un chapitre ultérieur.

/ 1.1. CONDITIONS DE L'ETUDE /

104 germes ont pu être étudiés :

- . 54 ont été isolés des urines,
- . 45 ont été isolés des sécrétions bronchiques,
- . 5 sont des germes d'hémocultures.

Certains malades présentaient plusieurs localisations et plusieurs germes différents.

Les cures de FOSFOMYCINE, indifféremment par voie intramusculaire ou intraveineuse, concernaient essentiellement des germes Gram (-) et quelques Gram (+).

GERMES	Nombre total	Infections urinaires	Infections bronchiques	Bactériémies
Klebsiella pneumoniae	39	27	11	1
Pseudomonas aeruginosa	20	7	13	
Escherichia coli	10	8	1	1
Proteus mirabilis	6	3	3	
Proteus vulgaris	3		3	
Proteus morgani	2		2	
Providencia stuartii	6	1	4	1
Streptococcus divers	7	3	2	2
Staphylococcus aureus	5		5	
Serratia	4	4		
Citrobacter	2	1	1	
	104	54	45	5

/ 1.2. LES RESULTATS /

Globalement :

- . Sur 54 germes urinaires : 46 disparaissent sous traitement, 8 persistent
- . Sur 45 germes bronchiques : 25 disparaissent sous traitement, 20 persistent
- . Sur 5 germes d'hémocultures : 4 disparaissent sous traitement, 1 persiste

Ces résultats peuvent être analysés en fonction des différents germes :

- . Klebsiella pneumoniae :
 - Ce germe n'a été retrouvé dans les hémocultures que chez un seul malade et il a disparu sous FOSFOMYCINE.

- Dans les urines, il disparaît avant la fin du traitement par la FOSFOMYCINE, 22 fois sur 27.
- Dans les sécrétions bronchiques, les résultats sont très inférieurs : *Klebsiella pneumoniae* disparaît seulement 6 fois sur 11 malgré des CMI initiales basses et des traitements de durée suffisante.

. Il ne semble pas exister de relation directe entre la sensibilité in vitro initiale du germe et son élimination ou sa persistance à la fin du traitement. En d'autres termes, si un germe résistant initialement peut disparaître sous FOSFOMYCINE malgré une CMI élevée (principalement dans les infections urinaires), un germe sensible in vitro initialement peut persister sous FOSFOMYCINE avec, le plus souvent, élévation de la CMI.

. Ces élévations de CMI sous traitement, prouvées 8 fois sur 34 cas (dont les CMI ont été recherchées au moins à 2 reprises), semblent précoces et rapides (avant J4).

. L'élévation des CMI semble moins fréquente dans le cas des germes bronchiques (1 fois sur 11, contre 7 fois sur 27 dans les urines). Ce phénomène dépendrait-il de la concentration en antibiotique du milieu ?

. Enfin, il n'a pas été retrouvé de différence dans la fréquence d'élévation des CMI, selon la voie utilisée.

. Pseudomonas aeruginosa

Aux précisions apportées sur ce germe dans le chapitre précédent, nous pouvons ajouter que ce germe essentiellement retrouvé dans les sécrétions bronchiques de bronchopneumopathies de surinfection persiste 10 fois sur 13, alors que, dans les urines, il disparaît 5 fois sur 7.

. On retrouve donc pour *Pseudomonas aeruginosa* les meilleurs résultats dans le traitement des infections urinaires. De même, il est difficile d'apprécier une différence entre voie intraveineuse et intramusculaire.

. Là aussi, la relation entre sensibilité initiale et le devenir du germe sous FOSFOMYCINE n'est pas nette, particulièrement au niveau des sécrétions bronchiques. Alors que 7 germes bronchiques sur 13 étaient initialement sensibles, 5 persistent sous FOSFOMYCINE : 3 fois avec élévation de la CMI, 2 fois malgré une CMI restée basse.

. Escherichia coli

Ce germe est moins fréquemment retrouvé (10 cas : 8 fois dans les urines, 1 fois dans les sécrétions bronchiques et 1 fois en hémoculture). Il disparaît toujours quelle que soit sa provenance et cela très rapidement (le plus souvent en 3 ou 4 jours) et bien qu'il ait été trouvé résistant in vitro dans un cas (urines).

. Proteus mirabilis

Les 3 germes urinaires disparaissent ainsi que 2 germes bronchiques sur 3. Cette disparition est très rapide (avant J4).

. Proteus vulgaris

Sur 3 germes bronchiques initialement très sensibles, 1 seul persiste par acquisition d'une CMI très élevée.

. Proteus morgani

Les 2 germes bronchiques disparaissent. Leur CMI n'a pas été recherchée.

. Providencia stuartii

Sur 6 germes, 5 ont persisté (dont 3 des 4 germes bronchiques). La sensibilité initiale n'avait pas été étudiée.

. Staphylococcus aureus

Le germe, toujours bronchique, disparaît dans tous les cas (5, avec des CMI initiales basses).

. Streptococcus

7 cas. Disparition constante du germe, quelle que soit sa provenance.

. Serratia

4 germes urinaires, qui disparaissent tous sous traitement.

. Citrobacter

2 cas, avec élimination du germe urinaire ou bronchique, de CMI initiale basse.

1.3. CONCLUSIONS

Nous n'avons observé d'élévation de CMI sous traitement par FOSFOMYCINE que pour 2 espèces de germes : *Pseudomonas aeruginosa* (6/20), et *Klebsiella pneumoniae* (8/39).

Le phénomène d'élévation de la CMI sous traitement paraît plus net pour les germes urinaires (9/35) que pour les germes bronchiques (5/24).

Malgré tout, les germes bronchiques paraissent plus rebelles au traitement que les germes urinaires. De cette observation, on peut rapprocher le fait que :

- les concentrations urinaires de FOSFOMYCINE atteintes avec les doses administrées de façon courante sont extrêmement élevées, expliquant probablement les excellents résultats de cet antibiotique dans les infections urinaires.
- Les échecs de la FOSFOMYCINE dans les infections bronchopulmonaires sont rarement imputables à une résistance des germes ou à une élévation de la CMI. Ils pourraient être dus à un défaut de pénétration de la FOSFOMYCINE sur le site même de l'infection bronchopulmonaire. Malheureusement, l'étude des concentrations d'antibiotique dans les crachats, du fait en particulier d'une contamination salivaire inévitable ne reflète pas les concentrations bronchiques. Une telle étude serait intéressante à mener mais difficile à réaliser du fait de la nécessité d'aspirations bronchiques répétées.

Enfin, il faut mentionner que l'échec des traitements antibiotiques dans les bronchopathies à *Pseudomonas*, en particulier chez les insuffisants respiratoires est un phénomène habituel avec tous les antibiotiques. La FOSFOMYCINE n'échappe pas à cette règle.

La disparition des germes urinaires sous traitement de FOSFOMYCINE se fait en moyenne :

- entre 3 et 4 jours pour la voie intraveineuse (minimum 2 jours ; maximum 6 jours)
- en 4 jours pour la voie intramusculaire (minimum 1 jour ; maximum 5 jours).

2. ETUDE DES GERMES APPARUS DANS LES SECRETIONS BRONCHIQUES ET DANS LES URINES

AU COURS DES TRAITEMENTS PAR LA FOSFOMYCINE

Nous avons étudié les germes apparus sous traitement (et pendant les 8 jours suivant l'arrêt de ce dernier), indépendamment des germes initialement présents et pour lesquels le traitement avait été institué. La découverte de germes nouveaux au cours du traitement pouvait résulter soit d'une surinfection (fréquente pour des raisons déjà décrites), soit d'une réinfection par le même germe précédemment éliminé, soit d'une sélection de germes résistants.

Il faut noter d'emblée que l'apparition de germes nouveaux dans les sécrétions bronchiques (du fait d'une flore variée et permanente et d'une contamination salivaire possible) présente moins de signification que l'apparition de germes urinaires.

De nombreux germes apparaissent fugacement témoins d'une surinfection enrayée par le traitement déjà en place. Enfin, très souvent de multiples germes apparaissent chez un même malade, parfois à plusieurs niveaux, expliquant le nombre très important de germes étudiés par rapport au nombre de cas traités.

/ 2.1. ANALYSE DES RESULTATS /

Sur 86 malades traités, 73 germes sont apparus au cours du traitement ou dans les 8 jours suivant son arrêt. Ils se répartissent ainsi :

		LIEUX D'ISOLEMENT	
GERMES	Nombre total	Secrétions bronchiques	Urines
<i>Providencia stuartii</i>	16	3	13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	11	1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	8	6	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	4	6
<i>Candida albicans</i>	4	1	3
<i>Candida tropicalis</i>	1		1
<i>Proteus morgani</i>	1	2	1
<i>Proteus rettgeri</i>	2		2
<i>Proteus vulgaris</i>	3		1
<i>Proteus mirabilis</i>	5		2
<i>Streptococcus faecalis</i>	2	4	2
<i>Streptococcus</i> α hémolytique	4		
<i>Escherichia coli</i>	3	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	
<i>Citrobacter</i>	1		1
	73	37	36

. *Providencia stuartii*

Ce sont les germes apparaissant le plus fréquemment et cela dans les urines, avec des CMI élevées (lorsqu'elles ont été mesurées). Ces germes apparaissent rarement transitoirement (3 fois sur 16), le plus souvent ils persistent à plusieurs contrôles, résultant probablement d'une sélection.

. Pseudomonas aeruginosa

Ils n'apparaissent pratiquement que dans les sécrétions bronchiques (1 fois seulement sur 12 dans les urines), avec prédominance des deux sérotypes 06 et 011, et rarement transitoirement.

. Proteus

On les trouve 11 fois avec la prédominance de *Proteus mirabilis*, accessoirement de *Proteus vulgaris*. Ils semblent résistants et persistent le plus souvent après la fin du traitement.

. Klebsiella pneumoniae

Ils apparaissent 4 fois dans les sécrétions bronchiques, 6 fois dans les urines, mais la plupart du temps après la fin du traitement. De même, il faut noter deux ré-infections par ce germe, présent initialement.

. Acinetobacter calcoaceticus

On les retrouve 8 fois, essentiellement dans les sécrétions bronchiques, transitoirement ou non.

. Candida

4 *Candida albicans* et 1 *Candida tropicalis* apparaissent et persistent après l'arrêt du traitement, dans les urines.

. Escherichia coli

Il s'agit de surinfection transitoire, car ils disparaissent rapidement.

/ 2.2. CONCLUSIONS /

Sous traitement de FOSFOMYCINE et devant une période d'une semaine après la fin de celui-ci, on peut assister :

- dans les urines : à la sélection de *Providencia* sous traitement,
- dans les sécrétions bronchiques : à l'apparition de *Pseudomonas* et *Acinetobacter* que l'on sait habituellement résistants.

D'autres germes apparaissent sous traitement, mais de façon transitoire, aussi bien dans les urines que dans les sécrétions bronchiques. Il est probable qu'il s'agit de surinfections.

Après l'arrêt du traitement, dans les sécrétions bronchiques comme dans les urines, ce sont essentiellement des *Klebsiella pneumoniae* qui apparaissent. Leur sensibilité n'a pas été étudiée mais on remarquera que c'est seulement avec ce germe qu'a pu être notée (2 fois) une ré-infection, après l'arrêt de la FOSFOMYCINE.

3. DOSAGES DE FOSFOMYCINE DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES

Le dosage de la FOSFOMYCINE dans les liquides biologiques est un dosage microbiologique basé sur la mesure du pouvoir d'inhibition du prélèvement sur la croissance d'une culture bactérienne établie.

Ils ont été pratiqués toujours dans le sang et parfois dans les urines, plus rarement dans le LCR, chez 20 malades soumis à un traitement intraveineux de 2 g X 3 ou 4 fois, et chez 20 autres malades soumis à un traitement intramusculaire de 2 g X 3 fois (ou 2). Enfin, 2 malades non traités par la FOSFOMYCINE habituellement, ont reçu une dose de 2 g intraveineux avec recherche du passage de la FOSFOMYCINE à travers la barrière méningée.

3.1. DOSAGES SANGUINS

Les résultats sont reportés dans les tableaux VIII.1 -Page 106, et VIII.2 -Page 107-.

. Pour la forme intraveineuse (Tableau VIII.1)

- 2 heures après intraveineuse 2 g :

- . Taux minimum : 20,5 mcg/ml
 - . Taux maximum : 161 mcg/ml Malade porteur d'une insuffisance rénale transitoire
135 mcg/ml si l'on écarte ce dernier sujet
 - . Taux moyen : 65,7 mcg/ml (20 dosages)
- Taux moyen ramené à 60,7 mcg/ml si l'on écarte le dosage pratiqué chez l'insuffisant rénal.

- Après 4 heures :

- . Taux minimum : 14 mcg/ml
- . Taux maximum : 115 mcg/ml (L'insuffisant rénal a, dans ce cas, un taux de 95 mcg/ml)
- . Taux moyen : 39 mcg/ml (14 dosages, y compris l'insuffisant rénal).

. Pour la forme intramusculaire (Tableau VIII.2)

- 2 heures après intramusculaire 2 g :

- . Taux minimum : 21 mcg/ml
 - . Taux maximum : 153,5 mcg/ml (correspondant à 1 malade porteur d'une insuffisance rénale)
 - . Taux moyen : 52,2 mcg/ml (26 dosages)
- Taux moyen ramené à 45,5 mcg/ml si l'on écarte les 4 malades porteurs d'une insuffisance rénale.

- Après 4 heures :

- . Taux minimum : 7 mcg/ml
- . Taux maximum : 79 mcg/ml
- . Taux moyen : 30,2 mcg/ml (16 dosages, dont aucun insuffisant rénal).

La comparaison des deux modes d'administration de la FOSFOMYCINE montre que les taux sanguins relevés après injection intraveineuse sont de 1,2 à 1,3 fois supérieurs (après 2 heures ou après 4 heures), à ceux obtenus après injection intramusculaire de doses équivalentes.

Ces résultats sont difficiles à comparer à ceux de la littérature, les doses injectées ou la fréquence d'administration étant le plus souvent différentes, de même que les rythmes des prélèvements.

Cependant, KIRBY et coll. (227) obtient des taux sanguins compris à 2 heures entre 40 et 50 mcg après injections intramusculaires de 2 g répétées toutes les 6 heures et à 4 heures entre 20 et 30 mcg, ce qui est tout-à-fait comparable à nos résultats.

Par contre, les taux sériques qu'il obtient après injection intraveineuse semblent moins élevés. Le rapport entre taux obtenus par intraveineux et taux obtenus par intramusculaire est pour lui de $\simeq 2$, mais ceci au moment du pic sérique maxima (à 1/4 d'heure pour intraveineux et 1 heure pour intramusculaire).

3.2. DOSAGES URINAIRES / (Tableaux VIII.1 -Page 106- et VIII.2 -Page 107-)

Ces dosages sont effectués sur les urines des 4 premières heures suivant l'injection. Les taux obtenus sont extrêmement élevés :

- . Après intraveineux 2 g, taux moyen : 5580 mcg/ml
- . Après intramusculaire 2 g, taux moyen : 3064 mcg/ml (y compris un insuffisant rénal).

Il faut probablement voir dans ces taux élevés une partie de l'explication des résultats très favorables obtenus par la FOSFOMYCINE dans le traitement des infections urinaires.

3.3. DOSAGES DE FOSFOMYCINE DANS LE LCR / (Tableau VIII.3 -Page 108-)

Précisons d'emblée qu'aucun des malades testés ne présentait de réaction méningée* selon qu'il s'agissait d'un malade traité par FOSFOMYCINE depuis plusieurs jours, ou non.

Après injection unique, des taux mesurables de FOSFOMYCINE ne semblent apparaître dans le LCR qu'après 2 heures, et même après 4 heures, se situant à un niveau très bas ($\simeq 4$ mcg/ml).

Par contre, si le malade est déjà sous traitement de FOSFOMYCINE depuis plusieurs jours, les taux obtenus dans le LCR paraissent bien plus élevés :

- . 3 dosages seulement : - 28 mcg/ml à 1 heure
- 11 mcg/ml à 2 heures, et
- 25 mcg/ml à 4 heures.

* et l'on sait que les taux obtenus dans le LCR lors d'une inflammation méningée sont bien plus élevés et qu'ils décroissent en relation directe de la rémission de l'inflammation.

Ceci semble confirmé par les données des auteurs étrangers qui précisent également que :

- les taux de FOSFOMYCINE dans le LCR pour une même dose sont plus élevés si on répartit la dose en plusieurs injections quotidiennes,
- il semble exister une concentration sérique critique de FOSFOMYCINE au-dessus de laquelle le taux de FOSFOMYCINE dans le LCR n'augmente plus de façon correspondante.

Ainsi, le passage de FOSFOMYCINE à travers la barrière méningée est un phénomène progressif, non immédiat, donnant lieu à une augmentation progressive de l'antibiotique dans le LCR.

Cependant, tous les auteurs s'accordent à dire que les taux de FOSFOMYCINE dans le LCR ne sont jamais suffisamment élevés pour permettre l'emploi de la FOSFOMYCINE seule dans le traitement des méningites. Son emploi en association est par contre préconisé. Nous-mêmes n'en avons pas l'expérience.

CONCLUSIONS

Les conclusions que nous pouvons tirer de cette étude, à propos de malades traités par FOSFOMYCINE, sont de 2 ordres :

Sur le plan bactériologique :

Comme les autres auteurs, nous nous sommes heurtés à des difficultés dans la mesure de la sensibilité des germes, du fait de :

- . microcolonies satellites imposant l'emploi du G 6 P dans le milieu de culture.
- . L'irrégularité de diamètre des zones d'inhibition pour des souches présentant des CMI égales (CMI en milieu solide).
- . L'influence, avec certaines espèces bactériennes (*Pseudomonas* particulièrement), de l'âge de la suspension bactérienne testée, la sensibilité diminuant au-delà de la 3ème heure.

Dans ces conditions, il convient d'accueillir avec réserves les données de l'antibiogramme standard : les souches présentant une grande zone d'inhibition (> 25 mm) devant évidemment être considérées comme sensibles, les souches présentant un diamètre inférieur à 15 mm devant être considérées comme résistantes.

Pour les valeurs intermédiaires, il ne semble pas qu'une corrélation soit suffisante pour permettre une interprétation et il faut recourir à une méthode de dilution en milieu solide pour trancher.

Sur le plan thérapeutique :

L'étude biologique a confirmé la plupart des données de la littérature et mis en évidence quelques détails importants :

- La pharmacocinétique de l'antibiotique, qui n'a pas été étudié systématiquement, paraît être chez les malades traités très voisine de ce qu'ont montré les études expérimentales antérieures.

- Les dosages pratiqués ont montré que les concentrations critiques que l'on pouvait espérer dans le sang et dans les urines étaient très supérieurs dans celles-ci : de l'ordre de 50 mcg/ml dans le sang 2 heures après l'injection de 2 g, alors qu'elles dépassent 3000 mcg/ml dans les urines pour des doses quotidiennes de 6 à 8 g. On a donc tout lieu d'espérer une activité plus importante sur les infections urinaires.
- Le spectre d'activité de cet antibiotique est conforme à ce qui avait été prévu. Néanmoins, la sensibilité de certaines bactéries est limitée ou peu importante. C'est le cas par exemple des *Pseudomonas*, *Acinetobacter* et *Proteus*. Quant à *Providencia stuartii*, il est retrouvé presque constamment résistant.
- Nous avons étudié l'acquisition de la résistance. Le mécanisme de cette résistance n'est pas clair et nous n'apportons aucune donnée nouvelle. L'étude statistique de la fréquence des souches résistantes pour une espèce donnée, dans un service d'hospitalisation témoin, a montré une augmentation nette lors de l'introduction de la FOSFOMYCINE comme thérapeutique. Il s'agit probablement d'un mécanisme de sélection de variants résistants.

L'étude, chez les malades traités, de l'évolution des souches paraît montrer le même phénomène. En particulier, les souches de *Pseudomonas* ayant initialement une faible sensibilité (CMI > 25) acquièrent très rapidement une résistance élevée (CMI > 1000).

Nous n'avons trouvé aucune relation entre la résistance ou la sensibilité à la FOSFOMYCINE et l'action des autres antibiotiques. Il ne semble pas à l'heure actuelle y avoir de résistance croisée. L'étude des souches enfin, n'a pas montré l'acquisition simultanée de la résistance à la FOSFOMYCINE et de la résistance à un autre antibiotique.

La FOSFOMYCINE paraît ainsi, comme on pouvait le prévoir, exercer un effet de sélection in vivo sur les flores des malades. Nous n'avons pas démontré de façon indiscutable cet effet de sélection sur les flores pathogènes dont nous tentons l'élimination.

TABLEAU RECAPITULATIF DES GERMES APPARUS EN COURS DE TRAITEMENT

OU DANS LA PREMIERE SEMAINE SUIVANT LA FIN DU TRAITEMENT

GERMES	VOIE	ORIGINE	DATE D'APPARITION (et éventuellement de disparition) DU GERME avec sa CMI lorsqu'elle a pu être mesurée												OBSERV.
			J 2	J 3	J 4	J 5	J 6	J 7	J 8	J 9	J 10		>> JF		
<u>PROVIDENCIA STUARTII</u>	IM	Urines								> 100	+	+	+	P	
<u>16</u>	IM	Urines		50	0									D	
	IM	Urines											> 100		
	IM	Urines											> 100		
	IM	Urines											> 100		
	IM	Urines		> 100	0									D	
	IV	Urines											+		
	IV	Urines						+		+			> 100	P	
	IV	Urines											+		
	IV	Urines						+		+			+	P	
	IV	Urines								+			+	P	
	IV	Urines						+	+				+	P	
	IV	Urines							+				0	D	
	IV	Bronches					+				+		+	P	
	IV	Bronches											+		
	IM	Bronches											+		
<u>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</u>															
011	IM	Bronches				50				100					
<u>12</u>	06	IM	Bronches		+			+	0					D	
06	IM	Bronches		+			0							D	
011	IM	Bronches			+				+				+	P	
06	IM	Bronches			+	+							+	P	
011	IM	Bronches		+									+	P	
011	IM	Bronches											+		
011	IV	Bronches						+							
PMB	IV	Bronches						+				+			
011	IV	Bronches											+		
010	IM	Urines							+				+	P	
	IV	Urines			+								0	D	
<u>NETOBACTER CALCOACETICUS</u>	IV	Urines											+		
<u>8</u>	IM	Urines											+		
	IV	Bronches						> 100					> 100	P	
	IM	Bronches	+			0								D	
	IM	Bronches		+			0							D	
	IM	Bronches											+		
	IM	Bronches					+	+					+	P	
	IV	Bronches				+		+				1	+	P	

D = Disparition sous traitement

P = Persistance du germe malgré le traitement, à l'arrêt de celui-ci

R = Réapparition du germe initial, après la fin du traitement

+ = Germe présent, mais CMI non étudiée

0 = Germe ayant disparu

.../...

GERMES	VOIE	ORIGINE	DATE D'APPARITION (et éventuellement de disparition) DU GERME avec sa CMI lorsqu'elle a pu être mesurée											OBSERV	
			J 2	J 3	J 4	J 5	J 6	J 7	J 8	J 9	J 10		» JF		
<u>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</u>	IM	Urines												+	
<u>10</u>	IM	Urines												+	
	IM	Urines												6,25	R
	IV	Urines		+			0							+	P
	IV	Urines												+	
	IV	Urines												+	R
	IM	Bronches	> 100	0											D
	IM	Bronches												+	
	IV	Bronches												+	
	IV	Bronches												+	
<u>CANDIDA</u> <u>5</u>															
Candida albicans	IM	Urines												+	
Candida albicans	IM	Urines		+		+								+	P
Candida albicans	IV	Urines	+		+									0	D
Candida tropicalis	IV	Urines						+		+				+	P
Candida albicans	IM	Bronches					+							0	D
<u>PROTEUS</u> <u>11</u>															
Proteus morgani	IM	Urines												+	
Proteus rettgeri	IM	Urines												+	
Proteus rettgeri	IV	Urines		+				+						+	P
Proteus vulgaris	IM	Urines	250	> 250										0	D
Proteus vulgaris	IV	Bronches								> 100				+	P
Proteus vulgaris	IM	Bronches		+					0						D
Proteus mirabilis	IV	Urines								+				+	P
Proteus mirabilis	IV	Urines			+	+								+	P
Proteus mirabilis	IV	Bronches							+					0	D
Proteus mirabilis	IV	Bronches												+	
Proteus mirabilis	IM	Bronches	+											+	P
<u>STREPTOCOCCUS</u> <u>6</u>															
Streptococcus faecalis	IM	Urines	50	0											D
Streptococcus faecalis	IM	Urines		50	0										D
Streptococcus α hémolytique	IV	Bronches	100			0									D
Streptococcus α hémolytique	IV	Bronches												+	
Streptococcus α hémolytique	IV	Bronches												+	
Streptococcus α hémolytique	IV	Bronches					+							0	D
<u>ESCHERICHIA COLI</u>	IM	Urines												+	
<u>3</u>	IM	Bronches	> 100	0											D
	IM	Bronches						+	0						D
<u>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</u>	IM	Bronches	+	0											D
<u>CITROBACTER</u>	IM	Urines												+	

DOSAGES DU TAUX SANGUIN ET URINAIRE DE FOSFOMYCINE

CHEZ 20 SUJETS (après injection intraveineuse de 2 g)

106.

N° OBS.	JOUR	DOSE mg/kg/jour	TAUX SANGUINS en mcg/ml					TAUX URINAIRES en mcg/ml
			Avant injection	2 heures après	3 heures après	4 heures après	5 heures après	Urines de 4 heures après l'injection
6	J 2	133	8,6	36		16		
	J 7	177		37		22		
12	J 2	129	4,8	22		19		
	J 8		5		59	16,5		
13	J 3	115	26	64		42		
14	J 7	166	53			115		
15	J 2	131	17,8			33,2		3600
	J 7		14			32		8500
16	J 1	133		57,2				
	J 2		6,8	53		25		
	J 8		20		33		23,6	7000
17	?	63	20	79		49		8500
18**	?	142	56	161		95		
19	J 2	88	43	61				
21	J 3	186	37	70		33		
26	?	140		50				4200
37	J 3	142		20,5				1780
38*	J 3	187		26				
40	J 3	114		46				1350
	J 10					35,5		
41	J 3	180		121				12000
42	J 3	180		135				
44	J 3	170		36				3170
45	J 3	161		61				
48	J 3	67		62				5700
	J 9	93	0	37		14		
MOYENNES		138	24	65,7	46	39	23,6	5580

* Injection de 3 g

** Insuffisance rénale transitoire

DOSAGES DES TAUX SANGUINS ET URINAIRES DE FOSFOMYCINE

CHEZ 20 SUJETS (après injection intramusculaire de 2 g)

107.

N° OBS.	JOUR	DOSE mg/kg/jour	TAUX SANGUINS en mcg/ml			TAUX URINAIRES en mcg/ml
			Avant injection	2 heures après	4 heures après	Urines des 4 premières heures
1	J 3	86	2,5	30	22	
	J 8			40	22	
2	J 2	85	2,5	23	29	
	J 9		3	28		
	J 12		4,8	31	18	
4	J 3	93	0,84	21	7	
	J 8		Traces	37	14	
5	J 3	83	0,54	25	13,5	
8	J 3	71	6,5	33	26	1640
	J 9		5	48,2	30,2	3640
9	J 2	75	6,2	57,2		3230
	J 3				27,2	
10	J 2	77		38	33	1835
				69	41	
				55	51	
11	J 4	75		52		
12	J 3	67		56	79	
14	J 3	102		25,5		
16**	J 3	70		153,5		
17	J 3	70			36	
29	J 4	68		42		
30**	J 3	64		70		
32	J 4	88		21,5		
34	J 4	72		64		
35*	J 3	60		128		
35** bis	J 5	60		87		6840
36**	J 3	93		86		
	J 3	57		36,5	34,4	
MOYENNES		77	3,2	52,2	30,2	3064

45,5 sans I.R

103 : même I.R.

* Injection de 3 g (obèse)

** Insuffisance rénale

DOSAGES DE LA FOSFOMYCINE DANS LE LCR

APRES INJECTION INTRAVEINEUSE CHEZ 2 MALADES (non atteints de méningite)

AU COURS D'UN TRAITEMENT PROLONGE PAR CET ANTIBIOTIQUE

	DATE	DOSE INTRAVEINEUSE	DOSE mg/kg	Après 1 h mcg/ml		Après 2 h mcg/ml		Après 4 h mcg/ml		ASPECT DU LCR
				SANG	LCR	SANG	LCR	SANG	LCR	
Malade n° 1 obs. 38	J 11	3 g	187		28	26	11			clair
Malade n° 2 obs. 40	J 10	2 g	114			46		35,5	25	clair

DOSAGES APRES INTRAVEINEUSE UNIQUE DE 2 g

CHEZ 2 MALADES (non traités par la FOSFOMYCINE)

	DATE	DOSE INTRAVEINEUSE	DOSE mg/kg	Après 1 h mcg/ml		Après 2 h mcg/ml		Après 4 h mcg/ml		
				SANG	LCR	SANG	LCR	SANG	LCR	
Malade X	J 0	2 g	?	78	Pas de trace Liquide clair	55	5 clair	28	3,3 hémorragique	
Malade Y	J 0	2 g	?	146	Pas de trace Liquide clair	68	Pas de trace clair	32	4 hémorragique	

CONCLUSIONS

La FOSFOMYCINE, antibiotique récent s'individualise au sein des nombreuses familles d'antibactériens comme un produit original provenant de *Streptomyces fradiae*.

Son intérêt réside essentiellement dans son large spectre, son site et son mode d'action, et son absence de toxicité, même à doses élevées.

Cependant, la fiabilité discutable des techniques de laboratoire concernant la mesure de la CMI, des diamètres d'inhibition et des dosages de l'antibiotique dans les liquides biologiques, posent des problèmes d'interprétation de l'activité de la FOSFOMYCINE in vitro. Les incertitudes des mesures biologiques découlent en grande partie du mécanisme particulier de résistance des bactéries à la FOSFOMYCINE, de la fréquence et de la rapidité de mutation vers la résistance au contact de cet antibiotique.

De même, l'interprétation des résultats des associations d'antibiotiques avec la FOSFOMYCINE in vitro n'est guère possible, nécessitant ainsi des expérimentations in vivo qui semblent encore peu nombreuses actuellement et demanderaient à être poursuivies. Nous n'avons pas pu nous-mêmes tester les associations de FOSFOMYCINE avec les Bêta-lactamines ou les aminosides comme semblent le préconiser les auteurs étrangers.

Les indications de prescription de la FOSFOMYCINE, très larges au début, se précisent actuellement, d'une part pour les germes visés (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia*, *Staphylocoques*, *Streptocoques*), d'autre part pour les sites d'infection (sphère urinaire, broncho-pulmonaires pour les infections non tuberculeuses, mais également septicémies, méningites et ostéites, sous réserve toutefois d'un emploi en association).

Les contre-indications se résument aux limites d'activité de l'antibiotique.

Enfin, les résultats de nos expériences cliniques et biologiques s'ils confirment le plus souvent les données de la littérature, mettent bien en évidence la nécessité de la prescription judicieuse de la FOSFOMYCINE pour éviter une dégradation rapide du spectre antibactérien de cet antibiotique du fait de l'acquisition de résistance.

L'indication de prescription de la FOSFOMYCINE étant posée, nous pensons pouvoir conseiller de l'utiliser de préférence par la voie intraveineuse à des doses usuelles de 2 g, répétées 4 fois par jour, sachant que des doses très supérieures peuvent être atteintes avec une tolérance parfaite.

Dans les cas les plus sérieux, l'utilisation de perfusions, méthode que nous n'avons pas nous-mêmes testée, nous paraît susceptible de donner d'excellents résultats.

Le Président de la Thèse

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 9 MAI 1978

Le Président de l'Université
Claude-Bernard - LYON I

Le Directeur
de l'U.E.R. LYON-NORD

Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT



Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

Nous donnons ici une bibliographie exhaustive de tout ce qui a été publié à propos de la FOSFOMYCINE jusqu'au début de 1978. Mais, seules nous ont été utiles pour notre travail, les références anotées d'une astérisque (*).

1.
Antibiograma y fosfomicina.
(Inst. de Farmacol. Esp. y Compania Esp. de Penicilina S.A.).
2. GIROTRA N.N. WENDLER N.L.
Synthesis and transformations in the phosphonomycin series.
Tetrahedron Letters 53 (4647-50) N° 53 1969
3. (*) STAPLEY E.O. et al. (cf. réf. 18)
Phosphonomycin. I - Discovery and in vitro biological characterization.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (284-90) 1969
4. JACKSON M. STAPLEY E.O.
Phosphonomycin. II - Fermentation studies.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (291-6) 1969
5. (*) HENDLIN D. et al. (cf. réf. 38)
Phosphonomycin. III - Evaluation in vitro.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (297-302) 1969
6. ZIMMERMAN S.B. et al.
Phosphonomycin. IV - Susceptibility testing method and survey.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (303-9) 1969
7. MILLER A.K. et al.
Phosphonomycin. V - Evaluation in mice.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (310-5) 1969
8. (*) FOLTZ E.L. WALLICK H.
Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (316-21) 1969

- 9.(*) FOLTZ E.L. et al.
Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (322-6) 1969
10. HOLLOWAY W.J. et al.
Preliminary clinical trials with phosphonomycin.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (327-31) 1969
- 11.(*) KESTLE D.G. KIRBY W.M.M.
Clinical pharmacology and in vitro activity of phosphonomycin.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (332-7) 1969
12. CLARK H. et al.
Evaluation of phosphonomycin, a new cell wall-active antibiotic.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (338-42) 1969
13. SOUTHERN P.M. Jr et al.
Acute gonococcal urethritis : failure of response to phosphonomycin therapy.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (343-5) 1969
14. SMITH J.W. SANFORD J.P.
Activity of phosphonomycin in nasal carriers of coagulase-positive Staphylococci.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (346-8) 1969
15. BARNETT J.A. et al.
Efficacy of phosphonomycin in treatment of urinary-tract infections.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (349-51) 1969
- 16.(*) HENDLIN D. et al.
Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of Streptomyces.
Science 166 (122-3) 3 Oct. 1969
- 17.(*) CHRISTENSEN B.G. et al.
Phosphonomycin : structure and synthesis.
Science 166 (123-5) 3 Oct. 1969
18. STAPLEY E.O. et al. (cf. réf. 3)
Fosfonomicina. I - Descubrimiento y caracterizacion biologica "in vitro".
An. Inst. Farm. Esp. 17-18 (421-34) 1968-1969 - I.F.E. ed. - Madrid 1970
19. RODRIGUEZ A. MATA J.M.
Datos farmacodinamicos sobre la administracion de la fosfonomicina en el hombre por las vias intramuscular y oral.
An. Inst. Farm. Esp. 17-18 (439-52) 1968-1969 - I.F.E. ed. - Madrid 1970

20. MARTIN I. et al.
Sensibilidad comparativa de bacterias patógenas aisladas en la clínica frente a fosfomicina y otros antibióticos. Hallazgo de cepas exclusivamente sensibles a fosfomicina.
An. Inst. Farm. Esp. 17-18 (453-60) 1968-1969 - I.F.E. ed. - Madrid 1970

21. CANDEIA J.A.
Estudios de la función epóxido en la fosfomicina.
(II Reun. Nac. Espectroscopia - Alicante, Mayo 1970)
An. Inst. Farm. Esp. 17-18 (461-8) 1968-1969 - I.F.E. ed. - Madrid 1970

22. GALLEGO A. et al.
Farmacodinamia de la fosfomicina. I - Estudios en animales.
(XII Reun. Nac. Soc. Esp. Cienc. Fisiol. - Santiago de Compostela, Julio 1970)
Actas 1 vol. (225-8) 1970

23. GALLEGO A. et al. (cf. réf. 55)
Farmacodinamia de la fosfomicina. II - Estudios en el hombre.
(XII Reun. Nac. Soc. Esp. Cienc. Fisiol. - Santiago de Compostela, Julio 1970)
Actas 1 vol. (229-32) 1970

24. RODRIGUEZ A. MATA J.M. (cf. réf. 54)
Determinación de las DL 50 de fosfomicina, tetraciclina y cloranfenicol en ratones inyectados intraperitonealmente con E. coli MB 2968.
(XII Reun. Nac. Soc. Esp. Cienc. Fisiol. - Santiago de Compostela, Julio 1970)
Actas 1 vol. (233-5) 1970

25. MARTIN I. et al. (cf. réf. 39 - 46)
Estudios de sensibilidad bacteriana frente a la fosfomicina.
(Simp. Int. "Mecanismo de acción y espectro antimicrobiano de los antibióticos" - Zaragoza, 9-10 Oct. 1970)
Actas 1 vol. (267-75) 1970

26. MARTIN I. et al. (cf. réf. 27 - 40 - 47)
Estudios de sinergismo entre fosfomicina y otros antibióticos.
(Simp. Int. "Mecanismo de acción y espectro antimicrobiano de los antibióticos" - Zaragoza, 9-10 Oct. 1970)
Actas 1 vol. (277-83) 1970

27. MARTIN I. et al. (cf. réf. 26 - 40 - 47)
Estudios de sinergismo entre fosfomicina y otros antibióticos.
(Simp. Int. "Mecanismo de acción y espectro antimicrobiano de los antibióticos" - Zaragoza, 9-10 Oct. 1970)
Farmaes (215-24) N° 108 1970

28. RODRIGUEZ A. et al.
Colienteritis por E. coli enteropatógeno de prematuros y lactantes tratados con fosfomicina.
(II Congr. Int. "Antibióticos" - Valencia, Nov. 1970)
Actas 1 vol. (381-2) 1970

29. (*) MOCHALES S. et al.
Comparacion de la actividad "in vitro" de fosfomicina y carbenicilina frente a cepas de *Pseudomonas aeruginosa* de origen clinica.
(II Congr. Int. "Antibioticos" - Valencia, Nov. 1970)
Actas 1 vol. (-) 1970
30. GERZON K.
Chapitre 9 - Antibiotics : phosphorus-containing antibiotics.
in C.K. CAIN "Annual Reports in Medicinal Chemistry 1969" vol. 4 (81) Acad. Press ed. - New York 1970
31. CHAIET L. et al.
Phosphonomycin : isolation from fermentation sources.
J. Antibiot. 23 (336-47) July 1970
32. TOMASZ A. et al.
Multiple antibiotic resistance in a bacterium with suppressed autolytic system.
Nature 227 (138-40) 11 July 1970
33. STANDIFORD H.C. et al.
Clinical pharmacology of carbenicillin compared with other penicillins.
J. Infect. Dis. 122 (S9-13) Suppl. Sept. 1970
34. GLAMKOWSKI E.J. et al.
A new synthesis of the antibiotic phosphonomycin.
J. Org. Chem. 35 (3510-2) Oct. 1970
35. SHAFFER H. et al.
Characterization of phosphonomycin by microchromatographic and related techniques.
J. Chromatogr. 52 (111-7) 7 Oct. 1970
36. SANDERS F. DEAL W.B.
Inhibition of meningococci by new antimicrobial agents in vitro and recognition of a class of sulfones with a unique mechanism of antibacterial activity.
Antimicrob. Agents Chemother. 10 (205-10) 1970
- .../...
37. Council on drugs - List N° 95 - New names : fosfomicin.
JAMA 214 (1693) 30 Nov. 1970
38. HENDLIN D. et al. (cf. réf. 5)
(Phosphonomycin. III - Evaluation in vitro).
Farmaes (197-216) N° 102 1970
39. MARTIN I. et al. (cf. réf. 25 - 46)
Estudios de sensibilidad bacteriana frente a la fosfomicina.
(Simp. Int. "Mecanismo de accion y espectro antimicrobiano de los antibioticos" - Zaragoza, 9-10 Oct. 1970)
An. Inst. Farm. Esp. 19 (327-39) 1970 - I.F.E. ed. - Madrid 1971

40. MARTIN I. et al. (cf. réf. 26 - 27 - 47)
Estudios de sinergismo entre fosfomicina y otros antibioticos.
(Simp. Int. "Mecanismo de accion y espectro antimicrobiano de los antibioticos" -
Zaragoza, 9-10 Oct. 1970)
An. Inst. Farm. Esp. 19 (341-50) 1970 - I.F.E. ed. - Madrid 1971
41. .../...
Fosfomicina.
Cron. OMS 25 (132) Marzo 1971
42. RAAB W. WINDISCH J.
Activation of phosphonomycin, a new antibacterial antibiotic.
Pathol. Microbiol. 37 (368-75) 1971
43. BUTLER K. SCIAVOLINO F.

in C.K. CAIN "Annual Reports in Medicinal Chemistry 1970" vol. 5 (103) Acad.
Press ed. - New York 1971
44. .../...
Fosfomicin.
Annual Drug Data Report 1 vol. (200-1) J.R. PROUS ed. - Barcelona 1971
45. KAHAN F.M.
Mecanismo de accion de la fosfomicina. Un nuevo antibiotico bactericida.
(Conferencia en el I.F.E. - 9 Junio 1971)
46. MARTIN I. et al. (cf. réf. 25 - 39)
Estudios de sensibilidad bacteriana frente a la fosfomicina.
(Simp. Int. "Mecanismo de accion y espectro antimicrobiano de los antibioticos" -
Zaragoza, 9-10 Oct. 1970)
Antibiot. Quimioter. 1 (25-32) 1971
47. MARTIN I. et al. (cf. réf. 26 - 27 - 40)
Estudios de sinergismo entre fosfomicina y otros antibioticos.
(Simp. Int. "Mecanismo de accion y espectro antimicrobiano de los antibioticos" -
Zaragoza, 9-10 Oct. 1970)
Antibiot. Quimioter. 1 (113-8) 1971
48. MORENO LOPEZ M. et al.
Phosphonomycin (MK 955). Quantitative sensitivity spectra of various hospital
strains to this new antibiotic.
(II Congr. Nac. Microbiol. - Madrid, 1969)
Microbiol. Esp. 24 (79-85) Apr.-June 1971
49. KWAN K.C. et al.
Pharmacokinetics of phosphonomycin in man. I - Intravenous administration.
J. Pharm. Sci. 60 (678-85) May 1971

50. WHITE R.F. et al.
Microbial epoxidation of cis-propenylphosphonic to (-)-cis-1, 2-epoxypropylphosphonic acid.
Appl. Microbiol. 22 (55-60) July 1971
51. SHEPARD C.C. et al.
Activity against *M. leprae* of lincomycin and two derivatives of amicetin, phosphonomycin and two derivatives of tetrahydronaphthylaminopropylpiperidine.
Int. J. Lepr. 39 (742-4) July-Sept. 1971
52. ALES REINLEIN J.M. et al.
Serratia marcescens.
Rev. Clin. Esp. 123 (129-32) 31 Oct. 1971
53. HOEPRICH P.D. FINN P.D.
Influence of culture media on the antistaphylococcal activity of fosfomicin.
Appl. Microbiol. 22 (781-3) Nov. 1971
54. RODRIGUEZ A. MATA J.M. (cf. réf. 24)
Determinacion de las DL-50 de fosfomicina, tetraciclina y cloranfenicol en ratones inyectados intraperitonealmente con *E. coli* MB-2968.
(XII Reun. Nac. Soc. Esp. Cienc. Fisiol. - Santiago de Compostela, Julio 1970)
An. Inst. Farm. Esp. 20 (391-6) 1971 - I.F.E. ed. - Madrid 1972
55. GALLEGO A. et al. (cf. réf. 23)
Farmacodinamia de la fosfomicina. II - Estudios en el hombre.
(XII Reun. Nac. Soc. Esp. Cienc. Fisiol. - Santiago de Compostela, Julio 1970)
An. Inst. Farm. Esp. 20 (403-18) 1971 - I.F.E. ed. - Madrid 1972
56. RODRIGUEZ A. et al.
Estudio comparativo de fosfomicina y carbenicilina administradas por via intravenosa en el hombre.
(XII Reun. Nac. Soc. Esp. Cienc. Fisiol. - Madrid, Dic. 1971)
An. Inst. Farm. Esp. 20 (419-24) 1971 - I.F.E. ed. - Madrid 1972
57. VENKATESWARAN P.S. WU H.C.
Isolation and characterization of a phosphonomycin-resistant mutant of *Escherichia coli* K-12.
J. Bacteriol. 110 (935-44) June 1972
58. PRIETO J.
Investigacion en torno al genero sphaerophorus.
Tesis Doctoral - Univers. Salamanca 1973 (130; 132; 167; 178-9)
59. ASSELINÉAU J. ZALTA J.P.
Les antibiotiques, structure et exemples de mode d'action.
1 vol. (215 et 256) Hermann éd. - Paris 1973

60. - LORENZO-VELAZQUEZ B.
Un nuevo antibiotico, sencillo, de amplio espectro y de buena tolerancia. La fosfomicina.
Arch. Fac. Med. Madrid 23 (307-10) Abr. 1973
61. - .../...
Fosfomicina.
(Reun. Microbiologos Clinicos - Benalmadena, 3 Marzo 1973)
Actas 1 vol. (-) 1973
62. - RUBIO CALVO M.C. GOMEZ LUS R.
Sensitivity of 500 strains of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics.
(Proc. 7th Int. Congr. Chemotherapy - Prague, 23-28 Aug. 1971)
Adv. Antimicrob. Antineop. Chemother. vol. (639-40) Urban & Schwarzenberg ed
Munich 1973
63. - ZAREMBA M.L. et al.
In vivo laboratory studies on phosphonomycin.
(Proc. 7th Int. Congr. Chemotherapy - Prague, 23-28 Aug. 1971)
Adv. Antimicrob. Antineop. Chemother. vol. 1/2 (739-40) Urban & Schwarzenberg ed. - Munich 1973
64. - BOROWSKI J. et al.
In vitro studies of phosphonomycin - a new broad-spectrum antibiotic.
(Proc. 7th Int. Congr. Chemotherapy - Prague, 23-28 Aug. 1971)
Adv. Antimicrob. Antineop. Chemother. vol. 1/2 (1043-5) Urban & Schwarzenberg ed. - Munich 1973
65. - MATA J.M. RODRIGUEZ A. (cf. réf. 75)
Fosfomicina, un nuevo antibiotico. Estudios "in vitro".
(XI Congr. Int. Terapeutica - Barcelona, 1971)
Unione Int. Terap. 1 vol. (361-71) Salvat ed. - 1973
66. - CASSIDY P.J. KAHAN F.M.
A stable enzyme-phosphoenolpyruvate intermediate in the synthesis of uridine-5'-diphospho-N-acetyl-2-amino-2 deoxyglucose-3-O-enolpyruvyl ether.
Biochemistry 12 (1364-74) 27 March 1973
67. - HUTZLER R.U. et al.
Aspectos microbiologicos de infecciones hospitalares.
Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo 28 (18-30) Suppl. 1973
68. - SALINAS GONZALES M. UTRILLA DOMINGUEZ A.
Tratamiento de la uretritis gonococica aguda con fosfomicina por via intramuscular.
Med. Cutan. Iber.-Lat.-Am. 2a ep. (75-80) N° 1 1973

69. RAAB W. WINDISCH J.
Untersuchungen zur lokalen Anwendbarkeit von Phosphonomycin.
Arch. Dermatol. Forsch. 246 (27-34) 29 Jan. 1973
70. KADNER R.J. WINKLER H.H.
Isolation and characterization of mutations affecting the transport of hexose phosphates in *Escherichia coli*.
J. Bacteriol. 113 (895-900) Feb. 1973
71. HONORATO J. et al. (cf. réf. 258)
Fosfomicina en bronconeumopatias agudas.
Rev. Med. Univ. Navarra 17 (85-94) Junio 1973
72. RAAB W. WINDISCH J.
Die Aktivierung von Phosphonomycin durch gamma-Globulin.
Arzneim.-Forsch. 23 (1029-30) Aug. 1973
73. GOMEZ LUS R. et al. (cf. réf. 245)
Tratamiento de las infecciones urinarias crónicas con fosfomicina.
Arch. Esp. Urol. 26 (545-60) Sept.-Oct. 1973
74. LAPORTE L.
Antibióticos diversos - 3 - Fosfomicina.
III Curso intensivo sobre antibioticoterapia - Barcelona, 1974
75. MATA J.M. RODRIGUEZ A. (cf. réf. 65)
Fosfomicina, un nuevo antibiótico. Estudios "in vitro".
(XI Congr. Int. Terapéutica - Barcelona, 1971)
An. Inst. Farm. Esp. 21 (297-309) 1972-1973 - I.F.E. ed. - Madrid 1974
76. MOCHALES S. et al.
Actividad antibacteriana de la fosfomicina : estudios "in vitro".
(III Congr. Nac. Microbiol. - Barcelona, Junio 1971)
An. Inst. Farm. Esp. 21 (311-6) 1972-1973 - I.F.E. ed. - Madrid 1974
77. RODRIGUEZ A. et al.
Actividad antibacteriana de la fosfomicina : estudios "in vivo".
(III Congr. Nac. Microbiol. - Barcelona, Junio 1971)
An. Inst. Farm. Esp. 21 (317-31) 1972-1973 - I.F.E. ed. - Madrid 1974
78. MATA J.M. et al. (cf. réf. 90)
Fosfomicina, tratamiento por vía oral de portadores nasales de *Staph. aureus* coagulasa positivos.
(VI Congr. Int. de Higiene, Medicina Preventiva y Medicina Social - Madrid, Oct. 1971)
An. Inst. Farm. Esp. 21 (333-42) 1972-1973 - I.F.E. ed. - Madrid 1974

79. RODRIGUEZ BLANCO E. TOCORES J.M.
Abscesos cerebrales en la infancia.
(Soc. Canaria Pediatria - 29 Nov. 1973)
Farmaes 19 (169-78) N° 126 1974
80. MARTI VIANO J.L.
Repercusiones hemodinamicas y ventilatorias de la administracion endovenosa de grandes dosis de fosfomicina disodica comparada con otros antibioticos.
Farmaes (271-9) N° 127 1974
81. RUIZ GARCIA A. et al. (cf. réf. 248)
Fosfomicina en infecciones puerperales y su eliminacion en loquios.
Toko-Ginecol. Pract. 33 (3-18) 15 Dic. 1974
82. ALBA J. et al.
Antibiograma de las cepas de estafilococos aislados en manipuladores de alimentos.
Laboratorio 29 (201-9) Marzo 1974
83. (*) KAHAN F.M. et al.
The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin).
Ann. N. Y. Acad. Sci. 235 (364-86) 1974
84. TOMASZ A.
The role of autolysins in cell death.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 235 (439-47) 1974
85. WU H.C. VENKATESWARAN P.S.
Fosfomycin-resistant mutant of Escherichia coli.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 235 (587-92) 1974
86. LORENZO VELAZQUEZ B.
Formulario con sus fundamentos de terapeutica clinica. 14a edicion.
Vol. 1 (36; 647-8; 852-3) Ed. Cient.-Med. - Barcelona 1974
87. .../...
Reunion de Microbiologos Clinicos (Medicos y Veterinarios) del Noroeste - Leon, 2 Febr. 1974.
Actas 1 vol. (-) 1974
88. LORENZO VELAZQUEZ B.
Antibioticos en otorrinolaringologia.
Arch. Fac. Med. Madrid 26 (103-14) 1974
89. RODRIGUEZ COBACHO A. TORRENTERAS R.
Ensayos de sensibilidad bacteriana "in vitro" frente a fosfomicina.
Rev. Quimiot. 1 (97-102) 1974

90. MATA J.M. et al. (cf. réf. 78)
Fosfomicina : tratamiento por via oral de portadores nasales de Staph. aureus coagulasa positivos.
(VI Congr. Int. de Higiene, Medicina Preventiva y Medicina Social - Madrid , Oct. 1971)
Rev. Quimiot. 1 (119-27) 1974
91. IVORRA P. et al.
La fosfomicina en el tratamiento de la contaminacion bacteriana de la conjuntiva.
Arch. Soc. Esp. Oftal. 34 (281-4) N° 3 1974
92. DAMASO D. et al.
Infecciones urinarias cronicas tratadas con fosfomicina.
Arch. Esp. Urol. 27 (273-86) 1974
93. PARRA-MARQUEZ V. et al.
Infecciones infantiles diversas tratadas con fosfomicina.
Acta Pediatrica 32 (21-8) Enero 1974
94. BRINES J. et al. (cf. réf. 254)
Ensayo clinico con fosfomicina en las gastro-enteritis agudas infantiles.
An. Esp. Pediatr. 7 (1-10) Eñ.-Febr. 1974
95. PEREA E.J. et al.
Infecciones diversas tratadas con fosfomicina.
Progr. Terap. Clin. 27 (13-27) Enero 1974
96. GALLARDO A. et al.
Infecciones quirurgicas supuradas tratadas con fosfomicina.
Cirugia Esp. 28 (55-64) En.-Febr. 1974
97. FERRERES L. et al.
Placental transfer of phosphomycin.
Gynecol. Invest. 5 (65-72) N° 2 1974
98. ROGERS T.O. BIRNBAUM J.
Biosynthesis of fosfomycin by Streptomyces fradiae.
Antimicrob. Agents Chemother. 5 (121-32) Febr. 1974
99. LANDINEZ R. LOPEZ MENENDEZ M. (cf. réf. 252)
Infecciones urinarias tratadas con fosfomicina.
Folia Clin. Int. 24 (130-48) Febr. 1974
100. BACARDI NOGUERA R. et al.
Tratamiento con fosfomicina de infecciones urinarias y respiratorias.
Med. Clinica 62 (128-33) Enero 1974

01. SANCHEZ PINEL A.
Cornea, cisteína y fosfomicina.
(51 Congr. Soc. Esp. Oftalmología - Valladolid, Oct. 1973)
Acta Med. 3 (65-70) Febr. 1974
02. RODRIGUEZ A. MATA J.M.
La fosfomicina, un nuevo antibiotico bactericida.
Vie Méd. (en esp.) (72-89) Marzo 1974
03. POCH VINALS R. et al. (cf. réf. 266)
Tratamiento de otitis supuradas crónicas con fosfomicina.
Arch. Fac. Med. Madrid 26 (169-81) Oct. 1974
04. TELLEZ G. et al. (cf. réf. 251)
Infecciones urinarias de paraplegicos tratadas con fosfomicina.
An. Med. Sevilla 3 (73-8) Mayo-Junio 1974
05. HUTZLER R.U. et al. (cf. réf. 219)
Atividade "in vitro" da fosfomicina em relacao a germes causadores de infeccoes hospitalares.
Rev. Bras. Med. 31 (433-6) Junho 1974
06. ALLONA A.J. et al.
Bacteriurias crónicas tratadas con fosfomicina.
Med. Clin. 63 (311-4) N° 6 1974
07. GOBERNADO M. et al.
Fosfomicina en el tratamiento de gastroenterocolitis por E. coli enteropatogénos.
Rev. Esp. Ped. 30 (439-46) Julio-Ag. 1974
08. PAULSEN H. KUHNE H.
Phosphorhaltige Kohlenhydrate. IX - Synthese von (1S)-D-Arabit-1-phosphonsaeure-dialkylester und dessen Derivaten.
Chem. Ber. 107 (2635-43) N° 8 1974
09. FROST B.M. et al.
Activity of fosfomycin against Pasteurella.
Avian Dis. 18 (578-89) Oct.-Dec. 1974
10. BONORA V. et al. (cf. réf. 259)
Fosfomicina en el tratamiento de infecciones bacterianas respiratorias.
Rev. Clin. Esp. 135 (269-73) 15 Nov. 1974
11. GALLEGO A. et al. (cf. réf. 228)
Fosfomycin : pharmacological studies.
(Proc. Int. Symp. "Future trends in chemotherapy" - Pisa, Tirrenia, 6-7 May 1974)
Med. Act., Drugs of Today 10 (161-8) Suppl. Nov. 1974

- 12.(*) MATA J.M. et al.
Fosfomycin : in vitro activity.
(Proc. Int. Symp. "Future trends in chemotherapy" - Pisa, Tirrenia, 6-7 May 1974)
Med. Act., Drugs of Today 10 (169-80) Suppl. Nov. 1974
13. GOMEZ LUS R. et al.
Susceptibility of 606 strains of *Pseudomonas aeruginosa* and 64 strains of *Serratia marcescens* to fosfomycin.
(Proc. Int. Symp. "Future trends in chemotherapy" - Pisa, Tirrenia, 6-7 May 1974)
Med. Act., Drugs of Today 10 (181-2) Suppl. Nov. 1974
14. GOMEZ LUS R. CISTERNA CANCER R.
Transferable resistance to fosfomycin.
(Proc. Int. Symp. "Future trends in chemotherapy" - Pisa, Tirrenia, 6-7 May 1974)
Med. Act., Drugs of Today 10 (191) Suppl. Nov. 1974
15. NEUMAN M.
Chapitre XIII - Fosfomycine (phosphonomycine).
in "Vademecum des antibiotiques et agents chimiothérapiques anti-infectieux"
3ème éd. 1 vol. (254-61) Maloine & Doin éd. - Paris 1975
16. KURASHIGE S. et al.
Decrease in the virulence of fosfomycin-resistant *Salmonella enteritidis* strains.
(Int. Symp. "Bacterial resistance" - Tokyo, 26 Oct. 1974)
in S. MITSUHASHI H. HASHIMOTO "Microbial drug resistance" 1 vol. (535-8)
Univers. Tokyo Press ed. - Tokyo 1975 - Univers. Park Press ed. - Baltimore 1975
17. WOODRUFF H.B. et al.
Fosfomycin, a cell-wall-active antibiotic not inactivated by episome-mediated enzymes.
(Int. Symp. "Bacterial resistance" - Tokyo, 26 Oct. 1974)
in S. MITSUHASHI H. HASHIMOTO "Microbial drug resistance" 1 vol. (539-59)
Univers. Tokyo Press ed. - Tokyo 1975 - Univers. Park Press ed. - Baltimore 1975
18. BERGOGLIO R.M.
Fosfomicina.
in "Antibioticos" 2a ed. 1 vol. (323-5) Univ. Nac. ed. - Cordoba (Argentina) 1975
19. LORENZO VELAZQUEZ B.
XLV - Antibioticos : (IV) Antibioticos de amplio espectro, tetraciclinas, clo-ranfenicol y fosfomicina.
in "Farmacologia y su proyeccion a la clinica" 12a ed. 1 vol. (921-8) Editorial Oteo - Madrid 1975
20. Di CARLO R. et al.
Kidney distribution of carbenicillin, indanyl carbenicillin, tobramycin, fosfomycin and cefazolin.
(Proc. 9th Int. Congr. Chemotherapy - London 1975)
(249-53)

21. SAITO M. et al.
(Bacteriological study of fosfomycin).
Jpn J. Bacteriol. 30 (109) Jan. 1975 (Jpn)
22. GOBERNADO M. et al. (cf. réf. 244)
Fosfomycin in treatment of chronic urinary tract infection.
Chemotherapy 21 (99-107) N° 2 1975
23. DALET F.
Farmacocinetica de la aminosidina, rifampicina y fosfomicina durante la hemo-
dialisis.
An. Fund. Puigvert 5 (120-7) N° 3 1975
24. MENDONCA C.P. et al.
Comportamento do Staphylococcus aureus causadores de infeccoes hospitalares, fren-
te a atividade "in vitro" da fosfomicina.
Rev. Saude Publica 9 (11-4) Marco 1975
25. BAQUERO F. et al. (cf. réf. 253)
Enteropathogenic Esch. coli gastroenteritis in premature infants and children
treated with fosfomycin.
Arch. Dis. Child. 50 (367-72) May 1975
26. HUTZLER R.U. et al.
Atividade da fosfomicina no tratamento de infeccoes bacterianas.
Folha Medica 70 (389-92) Maio 1975
27. .../...
Fosfomycin. (résumés des communications en anglais).
Chemotherapy (japanese ed.) 23 (1649-2062) May 1975
28. FUJITA M. et al.
(Experimental studies on absorption, distribution and excretion of fosfomycin.
I - Absorption distribution and excretion of fosfomycin calcium salt (author's
transl.)).
Jpn J. Antibiot. 28 (309-13) June 1975 (Engl. Abstr.) (Jpn)
29. FUJITA M. et al.
(Experimental studies on absorption, distribution and excretion of a new antibio-
tic, fosfomycin. II - Absorption of oral preparations of fosfomycin calcium salts
in dogs (author's transl.)).
Jpn J. Antibiot. 28 (314-9) June 1975 (Engl. Abstr.) (Jpn)
30. MIYAUCHI K. et al.
(Bacteriological studies on fosfomycin. Antibacterial activity in vitro and in
vivo (author's transl.)).
Jpn J. Antibiot. 28 (320-30) June 1975 (Engl. Abstr.) (Jpn)

31. VEL'TISHCHEV Y.E. et al.
(Some perspectives in the clinical study of phosphonic compounds and their application in treatment). (111 ref)
Vopr. Med. Khim. 21 (451-61) Sept.-Oct. 1975 (Rus)
32. NIEBERGALL P.J. et al.
Rapid methods for bioavailability determination utilizing urinary excretion data.
J. Pharm. Sci. 64 (1721-2) Oct. 1975
33. TSURUOKA T. YAMADA Y.
Characterization of spontaneous fosfomycin (phosphonomycin)-resistant cells of *Escherichia coli* B in vitro.
J. Antibiot. 28 (906-11) Nov. 1975
34. .../...
Fosfomycin. (résumés des communications en anglais)
Chemotherapy (japanese ed.) 23 (3311-706) Nov. 1975
35. MATSUBARA Y. et al.
(Therapeutic effect of fosfomycin on bacillary dysentery and related enterocolitic infections).
J. Jpn Assoc. Infect. Dis. 49 (843-55) Dec. 1975 (Engl. Abstr.) (Jpn)
36. CHICO RIZZO E.
Antibiotic treatment of respiratory sepsis.
Antibiot. Chemother. 21 (115-6) 1976
37. QUERO J. et al.
Antibiotic therapy in neonatal septicemia.
Antibiot. Chemother. 21 (150-62) 1976
38. De CASTRO S. GARCIA RODRIGUEZ J.A. (cf. réf. 260)
Fosfomycin in acute bronchopathies.
Farmaes 20 (110-5) N° 134-I 1976
39. SOLE-BALCELLS F. et al.
Traitement de la septicémie urologique.
J. Urol. Néphrol. 82 (225-31) Suppl. 2 1976
40. RUILOBA J. et al.
Tratamiento de las infecciones urinarias con un nuevo antibiotico : "fosfomicina".
Rev. Invest. Clin. 28 (29-32) en.-Marzo 1976
41. SAVOIA D. et al.
(Tissue levels of fosfomycin and tobramycin in the rat kidney).
G. Ital. Chemioter. 23 (9-10) Jan.-June 1976 (It)

142. BERTI T. et al.
Attività della fosfomicina sulla flora batterica intestinale del ratto.
(X Congr. Naz. Chemoth. - Catania, 1976)

143. De ROSA F. PIETRO E.
Contributo nello studio della farmacocinetica della fosfomicina nei nefropatici.
(X Congr. Naz. Chemoth. - Catania, 1976)

144. Di CARLO R. et al.
Correlazioni tra concentrazioni della fosfomicina nel sangue, nelle urine e nel parenchima renale.
(X Congr. Naz. Chemoth. - Catania, 1976)

145. FERA M.T. et al.
Attività della fosfomicina su ceppi di Salmonelle di recente isolamento.
(X Congr. Naz. Chemoth. - Catania, 1976)

146. GIALDRONI GRASSI G. et al.
Attività battericida in vitro delle associazioni di fosfomicina con altri antibiotici.
(X Congr. Naz. Chemoth. - Catania, 1976)

147. LORIAN V. ATKINSON B.
Structural effects of phosphomycin on Staphylococcus aureus and Escherichia coli.
(X Congr. Naz. Chemoth. - Catania, 1976)

148. RENZINI C.
Confronto tra l'attività antibatterica in vitro della fosfomicina mediante la MIC e quella determinata mediante l'antibiogramma.
(X Congr. Naz. Chemoth. - Catania, 1976)

149. RODRIGUEZ A. et al.
In vitro activity of fosfomycin.
(X Congr. Naz. Chemoth. - Catania, 1976)

150. RODRIGUEZ A. et al.
Fosfomycin : controlled clinical studies.
(X Congr. Naz. Chemoth. - Catania, 1976)

151. VANINI G.
Sensibilità in vitro alla fosfomicina di 300 ceppi isolati da ambienti ospedalieri in Torino.
(X Congr. Naz. Chemoth. - Catania, 1976)

152. FERNANDEZ VALENCIA J.E. et al. (cf. réf. 265)
Fosfomycin in osteomyelitis.
Chemotherapy 22 (121 - 34) N° 2 1976

153. BOROWSKI J. et al.
Studies on the combined action of phosphonomycin with streptomycin, penicillin G and ampicillin.
Arch. Immunol. Ther. Exp. 24 (191-5) N° 2 1976
154. GAYOTTO F. et al.
Uso da fosfocina no tratamento das infeccoes urinarias.
Folha Medica 72 (89-91) Março 1976
155. SPRINGS B.
I - Studies related to epoxyphosphonate synthesis. II - An investigation of guanidinium hydrogen bonding.
Dissertation Abstr. Intern. B 37 (1694-5) N° 4 1976
156. OSAMU S. et al.
(Clinical evaluation of fosfomycin dry syrup. (author's transl.)).
Jpn J. Antibiot. 29 (351-7) Apr. 1976 (Jpn)
157. SILHAVY T.J. et al.
Periplasmic protein related to the sn-glycerol-3-phosphate transport system of Escherichia coli.
J. Bacteriol. 126 (951-8) May 1976
158. RODRIGUEZ A. et al.
Estudios sobre portadores nasales de Staph. aureus con fosfomicina, eritromicina y amoxicilina.
(V Congr. Nac. de Microbiologia - Salamanca, Oct. 1975)
An. Inst. Farm. Esp. 22 (243-51) 1974-1975 - I.F.E. ed. - Madrid Junio 1976
159. MORENO VIVO A. De NORIEGA DAVAN J.
Difusion de fosfomicina a liquido tisular de camara implantada subcutaneamente en conejos.
An. Inst. Farm. Esp. 22 (253-8) 1974-1975 - I.F.E. ed. - Madrid Junio 1976
160. OLAY T. et al.
Potenciacion de fosfomicina "in vitro".
(IV Congr. Nac. de Microbiologia - Granada, 1973)
An. Inst. Farm. Esp. 22 (281-9) 1974-1975 - I.F.E. ed. - Madrid Junio 1976
161. OLIVER L.E. et al.
Estudios sobre virulencia de mutantes bacterianas fosfomicin-resistentes.
(V Congr. Nac. de Microbiologia - Salamanca, Oct. 1975)
An. Inst. Farm. Esp. 22 (291-300) 1974-1975 - I.F.E. ed. - Madrid Junio 1976
162. RODRIGUEZ J.A. et al.
Susceptibility of phosphomycin as a differential character for gram negative anaerobic bacilli.
J. Appl. Bacteriol. 41 (251-4) Oct. 1976

163. CORDARO J.C. et al.
Fsofomycin resistance : selection method for internal and extended deletions of the phosphoenolpyruvate : sugar phosphotransferase genes of Salmonella typhimurium.
J. Bacteriol. 128 (785-93) Dec. 1976

164. PEREA E.J.
Mecanismos bioquimicos de resistencia a fosfomicina.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (XII-XVI) N° 134-IV 1977

165. ORTIZ J.M. et al.
Aislamiento de un plasmido R que confiere resistencia a fosfomicina.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (3-7) N° 134-IV 1977

166. HARDISSON C. et al.
Curacion de resistencia a fosfomicina en bacterias.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (8-21) N° 134-IV 1977

167. OLAY T. et al.
Estudio de virulencia de mutantes bacterianas fosfomicin-resistentes.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (22-31) N° 134-IV 1977

168. PENA P. et al.
Observaciones sobre enterobacterias resistentes a fosfomicina.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (32-44) N° 134-IV 1977

169. MORENO LOPEZ M. et al.
Evolucion de la sensibilidad bacteriana a fosfomicina en el medio hospitalario.
Estudio comparativo con betalactaminas.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (45-51) N° 134-IV 1977

170. FERNANDEZ CREUHET J. et al.
Evolucion de la sensibilidad a la fosfomicina en el Hospital Clinico de Granada.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (52-65) N° 134-IV 1977

171. PLAZAS J.A. TORRES M.A.
Evolucion de la sensibilidad bacteriana a fosfomicina. Estudio comparativo con betalactamicos y aminoglicosidos en la Residencia Sanitaria "20 de Noviembre".
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (66-79) N° 134-IV 1977

72. ROMAN J. et al.
Evolucion de la sensibilidad bacteriana a fosfomicina en los ultimos cuatro anos.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (80-4) N° 134-IV 1977
73. GUTIERREZ ALTES A. RODRIGUEZ NORIEGA A.
Evolucion de la sensibilidad bacteriana a la fosfomicina comparativamente con beta-lactamicos, aminoglicosidos y otros antibioticos.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (85-93) N° 134-IV 1977
74. CARVAJAL A. et al.
Evolucion hospitalaria de la resistencia bacteriana a la fosfomicina : comparacion con otros antibioticos.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (94-9) N° 134-IV 1977
75. ALFES REINLEIN J.M. DOMINGUEZ ROJAS V.
Evolucion de la sensibilidad a fosfomicina comparativamente con la de otros antibioticos en el medio hospitalario.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (100-5) N° 134-IV 1977
76. ARCALIS ARCE L. ROCA de VINYALS ITURRIAGAFOITICA J.A.
Estudio comparativo de la evolucion de la actividad de la fosfomicina frente a betalactamidos y aminoglicosidos.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (106-21) N° 134-IV 1977
77. DAZA R. et al.
Evolucion de la sensibilidad bacteriana a fosfomicina en el medio hospitalario. Estudio comparativo con aminosidos.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (122-8) N° 134-IV 1977
78. GOMEZ LUS R.
Evolucion de la sensibilidad bacteriana a fosfomicina. Estudio comparativo con aminoglicosidos.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (-) N° 134-IV 1977
79. ARRIBAS LLORENTE J.L. et al.
Evolucion de la sensibilidad-resistencia de cepas bacterianas de origen hospitalario a fosfomicina y a los aminoglicosidos.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (144-60) N° 134-IV 1977
80. MARTINEZ-BELTRAN J. et al.
Evolucion de la sensibilidad bacteriana a fosfomicina en el medio hospitalario. Estudio comparativo con colistina y quimioterapicos.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (161-9) N° 134-IV 1977

181. REPARAZ J.
Evolucion de la sensibilidad a *Pseudomonas aeruginosa* frente a fosfomicina, carbenicilina, gentamicina, tobramicina y colistina.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (170-4) N° 134-IV 1977
182. TORRENTERAS R. et al.
Evolucion de la sensibilidad bacteriana (CIM) a fosfomicina y otros antibioticos en infecciones por *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* enteropatogeno y *Pseudomonas*.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (175-84) N° 134-IV 1977
183. ROSA FRAILE M. et al.
Evolucion de la resistencia en *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Proteus mirabilis* en medio hospitalario a fosfomicina, carbenicilina, neomicina y gentamicina.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (185-8) N° 134-IV 1977
184. MIRA GUTIERREZ J. et al.
Analisis estadistico de la sensibilidad y resistencia de diversos germenos a la fosfomicina comparativamente con otros antibioticos.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (189-95) N° 134-IV 1977
185. PEIS J. et al.
Evolucion de la C.M.I. de la fosfomicina a *Serratia marcescens*. Estudio comparativo de su sensibilidad frente a otros antibioticos.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (196-201) N° 134-IV 1977
186. REGUEIRO VARELA B. et al.
Estudio comparativo de la fosfomicina y otros antibioticos frente a *Serratia marcescens*.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (202-8) N° 134-IV 1977
187. PIEDROLA de ANGULO G. ROMERO CAMPOS A.
Evolucion de la sensibilidad de *Salmonellas* y *Shigellas* en la provincia de Granada.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (209-44) N° 134-IV 1977
188. PAZ M. et al.
Incidencia de resistencias bacterianas a fosfomicina en infecciones diversas.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (247-52) N° 134-IV 1977
189. PLAZAS J.A. et al.
Estudio de la incidencia de resistencias bacterianas a fosfomicina en infecciones intestinales causadas por *E. coli* enteropatogenos.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (253-62) N° 134-IV 1977

190. RODRIGUEZ A. et al.
Incidencias de resistencias bacterianas a fosfomicina en ensayos clinicos controlados.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (263-72) N° 134-IV 1977
- 191.(*) DAMASO D. et al.
Interacciones de fosfomicina con aminosidos. Estudios "in vitro".
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (273-7) N° 134-IV 1977
- 192.(*) OLAY T. et al.
Interaccion de fosfomicina con 13 antibioticos y 3 quimioterapicos. Estudio "in vitro".
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (278-89) N° 134-IV 1977
193. TORRES M.A. et al.
Interaccion de fosfomicina-ampicilina y fosfomicina-cloranfenicol frente a Salmonella y Shigella.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (290-5) N° 134-IV 1977
194. OLAY T. et al.
Interaccion de fosfomicina con gentamicina y carbenicilina en infecciones intra-peritoneales de P. aeruginosa en ratones.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (299-316) N° 134-IV 1977
195. BOROBIO M.V. et al.
Actividad "in vitro" de fosfomicina sobre neumococo, estreptococo grupo viridans, Salmonella y Shigella.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (215-22) N° 134-IV 1977
196. REGUEIRO VARELA B. et al.
Estudio comparativo de la fosfomicina y otros antibioticos frente a la Neisseria meningitidis.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (223-5) N° 134-IV 1977
197. FERNANDEZ CALVO J.L.
Sensibilidad de E. coli frente a fosfomicina y otros antibioticos.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (239-46) N° 134-IV 1977
198. DIEZ ENCISO M. et al.
Asociaciones antibioticas con fosfomicina en diversos cuadros clinicoc.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (317-24) N° 134-IV 1977

199. RODRIGUEZ A. et al.
Asociaciones de fosfomicina con otros antibioticos en diversos procesos infecciosos.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (325-34) N° 134-IV 1977
200. MANCHADO et al.
Experiencia de la asociacion de fosfomicina con lincomicina en osteomielitis.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (-) N° 134-IV 1977
201. REPARAZ J.
Incidencias de resistencias bacterianas a fosfomicina en infecciones broncopulmonares.
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (-) N° 134-IV 1977
202. RODRIGUEZ COBACHO A. et al.
Interaccion de la fosfomicina con aminoglicosidos en gram-negativos. Estudios "in vitro".
(III Mesa Redonda "Fosfomicina" - Sevilla, 11 Oct. 1976)
Farmaes (-) N° 134-IV 1977
203. VICENTE M.V. et al.
The diffusion of fosfomycin to interstitial tissue fluids in experimental animals.
(Proc. IId Int. Symp. "Future trends in chemotherapy" - Pisa, Tirrenia, 6-7 May 1976)
Drugs Exp. Clin. Res. 3 (193-200) 1977
204. DULANEY E.L. RUBY C.L.
In vitro development of resistance to fosfomycin.
J. Antibiot. 30 (252-61) March 1977
205. GUIBERT J.
La fosfomycine (phosphonomycine).
Encyclopédie Méd.-Chir. - Maladies infectieuses 1 - 8004 M 10 (f.r.) Mars 1977
206. BASTIN R. et al.
Maladies infectieuses et parasitaires. Aperçu de l'actualité en 1977 : la fosfomycine.
Rev. Prat. 27 (1835) 21 Mai 1977
207. HORNE D. TOMASZ A.
Tolerant response of Streptococcus sanguis to beta-lactam and other cell wall inhibitors.
Antimicrob. Agents Chemother. 11 (888-96) N° 5 1977

- 208.(*) WOODRUFF H.B. et al.
Fosfomycin : laboratory studies.
(Proc. Int. Symp. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (1-22) Suppl. 1 1977
- 209.(*) MATA J.M. et al.
Fosfomycin : in vitro activity.
(Proc. Int. Symp. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (23-4) Suppl. 1 1977
- 210.(*) COURTIEU A.L. et al.
Susceptibility to fosfomycin of hospital strains isolated in Nantes (France).
Frequency of mutation to resistance.
(Proc. Int. Symp. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (25-36) Suppl. 1 1977
- 211.(*) HARDISSON C. LLANEZA J.
The action of fosfomycin on the growth of *Pseudomonas aeruginosa*.
(Proc. Int. Symp. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (37-44) Suppl. 1 1977
- 212.(*) GARCIA J.A. et al.
Sensitivity of Bacteroidaceae to fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (45-50) Suppl. 1 1977
- 213.(*) GUTIERREZ ALTES A. RODRIGUEZ NORIEGA A.
In vitro sensitivity of anaerobic bacteria to fosfomycin.
(Proc. Int. Symp. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (51-7) Suppl. 1 1977
- 214.(*) REPARAZ J. FERNANDEZ C.
Sensitivity of *Vibrio* spp. to fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (58-62) Suppl. 1 1977
- 215.(*) GOTO S.
Fosfomycin, antimicrobial activity in vitro and in vivo.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (63-74) Suppl. 1 1977
216. MILLER A.K. et al.
Fosfomycin treatment of *Haemophilus influenzae* infection in mice.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (75-81) Suppl. 1 1977

- 217.(*) BOROWSKI J. LINDA H.
Combined action of fosfomycin with beta-lactam and aminoglycoside antibiotics.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (82-5) Suppl. 1 1977
- 218.(*) DAZA R. et al.
Interactions of fosfomycin with other antibiotics.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (86-92) Suppl. 1 1977
- 219.(*) HUTZLER R.U. et al. (cf. réf. 105)
In vitro activity of fosfomycin against microorganisms producing hospital infections.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (93) Suppl. 1 1977
- 220.(*) ALES J.M.
Evolution of sensitivity to fosfomycin at Jimenez Diaz Foundation.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (94-8) Suppl. 1 1977
- 221.(*) GOBERNADO M. et al.
The evolution of the sensitivity to fosfomycin over the past two years.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (99-103) Suppl. 1 1977
- 222.(*) DAMASO D. et al.
Evolution of sensitivity to fosfomycin in bacteria isolated in 1973, 1974 and 1975 in the Servicio de Microbiologia y Epidemiologia of the "Clinica Puerta de Hierro", Madrid.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (104-11) Suppl. 1 1977
- 223.(*) CRESPO E. ROCA de VINALS J.A.
Evolution of bacterial sensitivity to fosfomycin in the Ciudad Sanitaria "Francisco Franco" in Barcelona.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 112-6) Suppl. 1 1977
- 224.(*) HENDLIN D. et al.
Effect of fosfomycin on the fecal microflora of man.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (117-26) Suppl. 1 1977
- 225.(*) PEREA E.J. et al.
Genetic localization of the resistance to fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (127-32) Suppl. 1 1977

- 226.(*) BAQUERO F. et al.
Fosfomycin and plasmidic resistance.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (133-40) Suppl. 1 1977
- 227.(*) KIRBY W.M.M.
Pharmacokinetics of fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (141-51) Suppl. 1 1977
- 228.(*) GALLEGO A. et al. (cf. réf. 111)
Fosfomycin : pharmacological studies.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (152) Suppl. 1 1977
- 229.(*) SHIMIZU K.
Fosfomycin : absorption and excretion.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (153-8) Suppl. 1 1977
- 230.(*) CADORNIGA R. et al.
Pharmacokinetic study of fosfomycin and its bioavailability.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (159-74) Suppl. 1 1977
- 231.(*) FERRERES L. et al.
New studies on placental transfer of fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (175-9) Suppl. 1 1977
- 232.(*) DROBNIC L. et al.
A study of the levels of fosfomycin in the cerebrospinal fluid in adult meningitis.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (180-8) Suppl. 1 1977
- 233.(*) LLORENS J. et al.
The passage of fosfomycin into the cerebrospinal fluid in children's meningitis.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (189-95) Suppl. 1 1977
- 234.(*) NEUMAN M. FLUTEAU G.
Blood and urinary concentrations of fosfomycin as a function of the renal function value.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (196-9) Suppl. 1 1977

235. (*) GOBERNADO M. et al.
Renal insufficiency and fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (200-3) Suppl. 1 1977
236. (*) REVERT L. et al.
Fosfomycin in patients subjected to periodic hemodialysis.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (204-9) Suppl. 1 1977
237. (*) DALET F. et al.
Pharmacokinetics of fosfomycin during hemodialysis.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (210-6) Suppl. 1 1977
238. MOLINA M.A. et al.
Pharmacodynamic data on fosfomycin in underweight infants during the neonatal period.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (217-22) Suppl. 1 1977
239. CASANOVAS X. TORRALBA A.
Influence of fosfomycin on intestinal disaccharidases in rats.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (223-6) Suppl. 1 1977
240. ORTS A. et al.
Effect of fosfomycin on the thrombocytal aggregation induced by ADP.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (227-33) Suppl. 1 1977
241. FUJII R.
Fosfomycin in the treatment of bacterial infections : summary of clinical trials in Japan.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (234-46) Suppl. 1 1977
242. RODRIGUEZ A. et al.
Bacteriological evaluation of fosfomycin in clinical studies.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (247-58) Suppl. 1 1977
243. NEUMAN M. FLUTEAU G.
Treatment of urinary infections with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (259-64) Suppl. 1 1977

- 244.(*) GOBERNADO M. et al. (cf. réf. 122)
Fosfomycin in treatment of chronic urinary tract infection.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (265) Suppl. 1 1977
- 245.(*) GOMEZ LUS R. et al. (cf. réf. 73)
Treatment of chronic urinary infections with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (266) Suppl. 1 1977
- 246.(*) ALLONA A. et al.
Fosfomycin in chronic urinary infections.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (267-74) Suppl. 1 1977
247. MARTINEZ J. MENDOZA J.
Fosfomycin in the bacteriuria of paraplegic patients.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (275-80) Suppl. 1 1977
248. RUIZ GARCIA A. et al. (cf. réf. 81)
Fosfomycin in puerperal infections and its elimination in lochia.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (281-6) Suppl. 1 1977
249. GOBERNADO M. et al.
Fosfomycin in the treatment of gynecological infections.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (287-92) Suppl. 1 1977
250. LOPEZ-GRACIA J.
Treatment of acute and subacute gonococcal urethritis with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (293-300) Suppl. 1 1977
251. TELLEZ G. et al. (cf. réf. 104)
A study of paraplegics' urinary infections treated with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (301) Suppl. 1 1977
- 252.(*) LANDINEZ LAGUNERO R. LOPEZ MENENDEZ M. (cf. réf. 99)
Urinary tract infections treated with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (302) Suppl. 1 1977
253. BAQUERO F. et al. (cf. réf. 125)
Enteropathogenic E. coli gastroenteritis in premature infants and children treated with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (303) Suppl. 1 1977

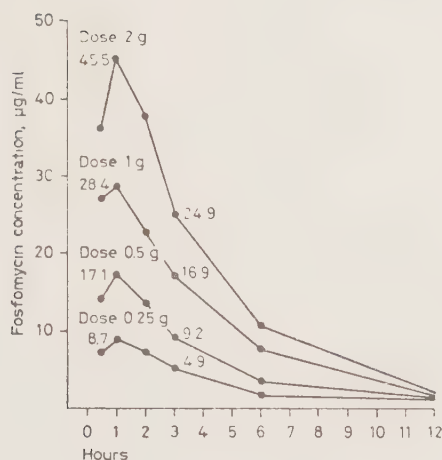
254. BRINES J. et al. (cf. réf. 94)
Fosfomycin in infantile acute gastroenteritis.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (304-9) Suppl. 1 1977
255. TAYLOR C.G. et al.
Enteropathogenic *E. coli* gastroenterocolitis in neonates treated with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (310-4) Suppl. 1 1977
256. LLORENS J. et al.
Acute infantile pneumonopathies treated with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (315-23) Suppl. 1 1977
257. URETA A. et al.
Clinical bacteriological evaluation of infantile bacteriuria treated with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (324-30) Suppl. 1 1977
258. HONORATO J. et al. (cf. réf. 71)
Fosfomycin in acute bronchopneumopathies.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (331-6) Suppl. 1 1977
259. BONORA V. et al. (cf. réf. 110)
Fosfomycin in treatment of respiratory bacterial infections.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (337-41) Suppl. 1 1977
260. (★) De CASTRO S. GARCIA RODRIGUEZ J.A. (cf. réf. 138)
Fosfomycin in acute bronchopathies.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (342) Suppl. 1 1977
261. BACARDI R. et al.
Treatment of respiratory infections with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (343-7) Suppl. 1 1977
262. MENENDEZ A. et al.
Treatment of respiratory infections with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (348-57) Suppl. 1 1977
263. HUTZLER R. et al.
Activity of fosfomycin in the treatment of bacterial infections.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (358-64) Suppl. 1 1977

264. FIGUEROA J. et al.
Treatment of typhoid fever with fosfomycin alone and associated to chloramphenicol or ampicillin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (365-77) Suppl. 1 1977
265. FERNANDEZ-VALENCIA J.E. et al. (cf. réf. 152)
Fosfomycin in osteomyelitis.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (378) Suppl. 1 1977
266. SOLE PUYO J.M. POCH-VINALS R. (cf. réf. 103)
Treatment of chronic suppurated otitis with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (379-91) Suppl. 1 1977
267. GALLARDO A. et al.
Surgical suppurating infections and surgical abdominal infections treated with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (392-8) Suppl. 1 1977
268. GIMENO L.
Neurosurgical infection treated with fosfomycin and 6-methylprednisolone.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (399-402) Suppl. 1 1977
269. HERNANDEZ CASADO V.
Fosfomycin in a traumatological department.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (403-10) Suppl. 1 1977
- 270.(*) PARDO ZUBIRIS A. et al.
Evaluation of fosfomycin in an intensive care unit.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (411-5) Suppl. 1 1977
271. BAQUERO F. et al.
Antibiotherapy of *Serratia marcescens* septicemia in children.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (416-22) Suppl. 1 1977
272. RODRIGUEZ-GIRONES M. GENOVES A.
Bacteraemia by *P. aeruginosa* associated with nephrotic syndrome after shunt operation for hydrocephalus.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (423-7) Suppl. 1 1977

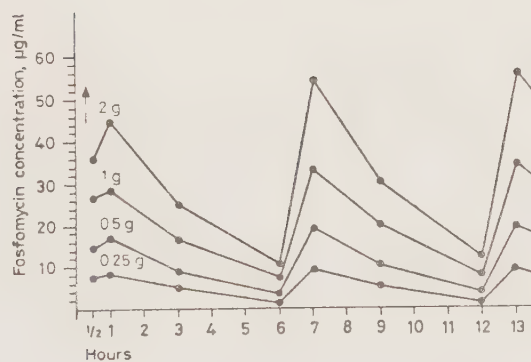
273. PEREZ MIRANDA M. REPARAZ J.
Pericarditis, sepsis and multiple abscesses by *Pseudomonas aeruginosa* treated with fosfomycin.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (428) Suppl. 1 1977
- 274.(*) SICILIA T. et al.
Fosfomycin in pneumococcal meningitis.
(Proc. Symp. Int. "Fosfomycin" - Madrid, July 1975)
Chemotherapy 23 (429-40) Suppl. 1 1977
275. RODRIGUEZ A.
Informe : VI Congr. Nac. de Microbiologia - Santiago de Compostela, 6-9 Julio 1977.
276. OLIVER L.E. et al.
Incidencia de mutantes resistentes a diversos antibioticos asociados a fosfomicina : estudios "in vitro".
(VI Congr. Nac. de Microbiologia - Santiago de Compostela, 6-9 Julio 1977)
277. VICENTE M.V. et al.
Difusion de antibioticos betalactamicos y fosfomicina a liquidos intersticiales tisulares.
(VI Congr. Nac. de Microbiologia - Santiago de Compostela, 6-9 Julio 1977)
278. .../...
Programa Simp. Int. "Fosfomicina".
(I Congr. Latinoamericano de Quimioantibioterapia - Buenos Aires (Argentina), 30 Ag. 1977)
279. RODRIGUEZ A.
Informe Simp. Int. "Fosfomicina".
(I Congr. Latinoamericano de Quimioantibioterapia - Buenos Aires (Argentina), 30 Ag. 1977)
280. HINKS E.T. et al.
Temperature effects on minimum inhibitory and bactericidal concentrations of cell wall antibiotics in *Streptococcus faecalis*.
Antimicrob. Agents Chemother. 12 (281-3) Aug. 1977
281. .../...
Programa.
(10th Int. Congr. Chemotherapy, session 9 "Fosfomycin" - Zurich, 18-23 Sept. 1977)
- 282.(*) RODRIGUEZ A. et al.
Interaction of fosfomycin with other antimicrobial agents : "in vitro" and "in vivo" studies. (résumé)
(10th Int. Congr. Chemotherapy, session 9 "Fosfomycin" - Zurich, 18-23 Sept. 1977)

- 283.(*) TORRES M.A. et al.
Sinergism of phosphomycin-ampicillin and phosphomycin-chloramphenicol against *Salmonella* and *Shigella*. (résumé)
(10th Int. Congr. Chemotherapy, session 9 "Fosfomycin" - Zurich, 18-23 Sept. 1977)
284. WIEDEMANN B.
Development of phosphomycin-resistant enterobacteriaceae. (résumé)
(10th Int. Congr. Chemotherapy, session 9 "Fosfomycin" - Zurich, 18-23 Sept. 1977)
- 285.(*) GOBERNADO M. et al.
Five years experience with fosfomycin in a spanish hospital : bacteriological and clinical results. (résumé)
(10th Int. Congr. Chemotherapy, session 9 "Fosfomycin" - Zurich, 18-23 Sept. 1977)
286. GUGGENBICHLER J.P. et al.
Blood and CSF concentration of fosfomycin in premature and newborn infants and the pharmacokinetics in children. (résumé)
(10th Int. Congr. Chemotherapy, session 9 "Fosfomycin" - Zurich, 18-23 Sept. 1977)
- 287.(*) KOLB R. KIENEL G.
Comparison of the kinetics of fosfomycin concentrations in plasma and wound exudate. (résumé)
(10th Int. Congr. Chemotherapy, session 9 "Fosfomycin" - Zurich, 18-23 Sept. 1977)
288. RITZERFELD W.
The use of fosfomycin in the treatment of experimental pyelonephritis. (résumé)
(10th Int. Congr. Chemotherapy, session 9 "Fosfomycin" - Zurich, 18-23 Sept. 1977)
289. LAMANNA A. NICOLETTI P.
Clinical bacteriology of fosfomycin.
(10th Int. Congr. Chemotherapy, session 9 "Fosfomycin" - Zurich, 18-23 Sept. 1977)
290. RODRIGUEZ A.
Informe.
(10th Int. Congr. Chemotherapy, session 9 "Fosfomycin" - Zurich, 18-23 Sept. 1977)

PHARMACOKINETICS OF FOSFOMYCIN *

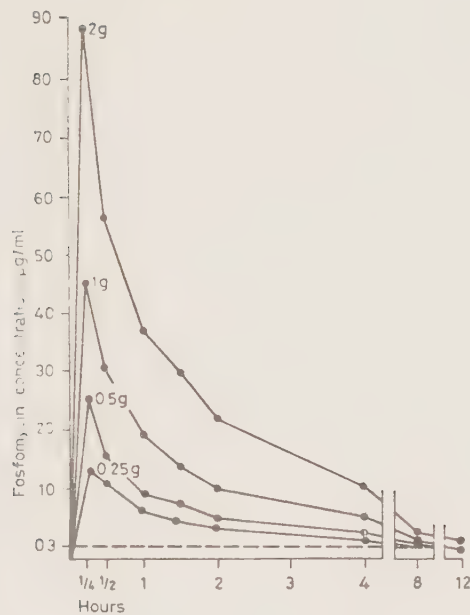


Average concentrations of FOSFOMYCIN in serum after single intramuscular administration of sodium salt in 10 healthy volunteers. Dose : 0,25, 0,5, 1 and 2 g



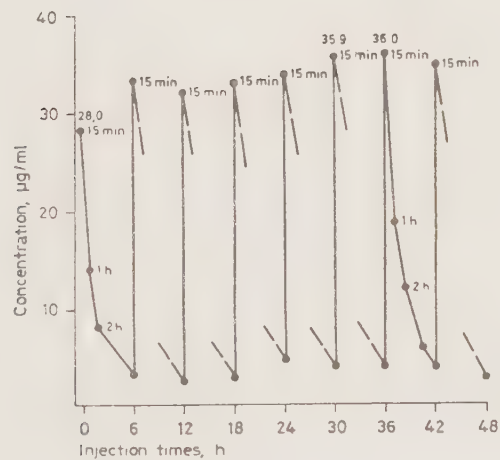
Concentrations of FOSFOMYCIN in serum
Cumulative effect after multiple intramuscular administration of sodium salt. One dose every 6 h.

* Les 4 courbes sont extraites de KIRBY M., W.M.
Pharmacokinetics of Fosfomycin
Chemotherapy 23 (Suppl.1) 141-151 (1977)



Concentrations of FOSFOMYCIN in serum
after intravenous administration.

Single doses : 0,25, 0,5, 1 and 2 g (average of 4 volunteers).



Concentrations of FOSFOMYCIN in serum
after intravenous administration
of 500 mg doses of FOSFOMYCIN sodium at 6 h intervals.

I. C. VAUBECOUR
l'imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85

